UNIVERSITÉ DE NANCY — FACULTÉ DE MÉDECINE
1921-1922 2e Série N° 170

Considérations sur la Réaction de Bordet-Wassermann

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le mercredi 23 novembre 1921

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

HUFSCHMITT Georges-Louis

CHEF DE CLINIQUE

né le 30 Août 1889, à Belfort (Haut-Rhin)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :

MM. L. SPILLMANN, professeur..... *Président.*
VUILLEMIN, professeur.....
RICHON, agrégé ..... *Juges.*
L. CAUSSADE, agrégé.....

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical

NANCY
IMPRIMERIE A. COLIN, 11, RUE DES QUATRE-ÉGLISES
—
1921

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547215_0039

UNIVERSITÉ DE NANCY — FACULTÉ DE MÉDECINE
1921-1922 2e Série N° 170

Considérations sur la Réaction de Bordet-Wassermann

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le mercredi 23 novembre 1921

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

PAR

HUFSCHMITT Georges-Louis

CHEF DE CLINIQUE

né le 30 Août 1889, à Belfort (Haut-Rhin)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :

MM. L. SPILLMANN, professeur..... *Président.*
VUILLEMIN, professeur..... *Juges.*
RICHON, agrégé..... *Juges.*
L. CAUSSADE, agrégé..... *Juges.*

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical

NANCY
IMPRIMERIE A. COLIN, 11, RUE DES QUATRE-ÉGLISES
—
1921

UNIVERSITÉ DE NANCY — FACULTÉ DE MÉDECINE

Doyen : M. E. MEYER, O ✲, I ⓘ.
Assesseur : M. WEISS, O ✲, I ⓘ.
Doyen honoraire : M. F. GROSS, O ✲, I ⓘ.
Professeurs honoraires : MM. BEAUNIS, O ✲, I ⓘ ; NICOLAS, ✲, I ⓘ ; PRENANT, ✲, I ⓘ ; F. GROSS, O ✲, I ⓘ ; CHRÉTIEN, I ⓘ ; HERRGOTT, O. ✲, I ⓘ.

Professeurs.

Clinique chirurgicale	M. WEISS, O ✲, I ⓘ.
Chimie médicale et toxicologie	M. GARNIER, I ⓘ.
Hygiène	M. MACÉ, ✲, I ⓘ.
Physiologie	M. E. MEYER, O ✲, I ⓘ.
Clinique médicale	M. SIMON, ✲, I ⓘ.
Histoire naturelle médicale	M. VUILLEMIN, I ⓘ.
Médecine légale	M. P. PARISOT, O ✲, I ⓘ.
Clinique des maladies des enfants	M. HAUSHALTER, ✲, I ⓘ.
Anatomie pathologique	M. HOCHE, ✲, I ⓘ.
Clinique médicale	M. ETIENNE, ✲, I ⓘ.
Clinique chirurgicale	M. VAUTRIN, ✲, I ⓘ.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées	M. L SPILLMANN, ✲, I ⓘ.
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	M. FRŒLICH, ✲, I ⓘ.
Physique médicale	M. LAMBERT, I ⓘ.
Clinique obstétricale et Accouchements	M. FRUHINSHOLZ, ✲, I ⓘ.
Histologie	M. COLLIN, ✲, I ⓘ.
Anatomie descriptive	M. LUCIEN, ✲, I ⓘ.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	M JACQUES. ✲, I ⓘ.
Clinique des voies urinaires	M. ANDRÉ, ✲, I ⓘ.
Médecine opératoire	M. MICHEL, ✲, I ⓘ.

Chargés de cours complémentaires.

Clinique chirurgicale élémentaire (1)	M. MICHEL, ✲, I ⓘ.
Clinique des maladies mentales	M. PARIS, ✲, I ⓘ.
Clinique des maladies des vieillards	M. RICHON, ✲, I ⓘ, agrégé libre,
Pathologie interne	M. RICHON, ✲, I ⓘ, agrégé libre
Accouchements (cours théorique)	M S RÉMY, I ⓘ, agrégé libre.
Clinique des maladies tuberculeuses (1)	M. PERRIN, I ⓘ, agrégé.
Thérapeutique	M. PERRIN, I ⓘ, agrégé
Clinique des maladies tuberculeuses (1)	M. J. PARISOT, O ✲, I ⓘ, agrégé.
Pathologie expérimentale et pathologie générale	M. J. PARISOT, O ✲, I ⓘ, agrégé
Pathologie externe	M. BINET, I ⓘ, agrégé.
Clinique médicale élémentaire (1)	M. CAUSSADE A ⓘ, agrégé.
Clinique d'électrothérapie	M. N.

Agrégés en exercice

MM. ROBERT, I ⓘ.
BINET, I ⓘ.
PERRIN, I ⓘ.
THIRY, ✲, I ⓘ.

MM. J. PARISOT, O ✲, I ⓘ.
FAIRISE, A ⓘ.
CAUSSADE, A ⓘ.
BARTHÉLEMY, ✲, A ⓘ.

MM. JOB, ✲, A ⓘ.
JEANDELIZE.
P. MATHIEU, A ⓘ.

Agrégés libres

MM. FÉVRIER, G O ✲, I ⓘ ; G. GROSS, ✲, I ⓘ ; RICHON, ✲, I ⓘ ; S. REMY, A ⓘ ; BUSQUET, I ⓘ.

M. H. COIFFARD, I ⓘ, Secrétaire.
M. F. LAMBERT DES CILLEULS, ✲, ⚜, I ⓘ, Secrétaire honoraire.

(1) Fondation de l'Université.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les improuver.

A mon Père et à ma Mère

A la mémoire de mon vénéré Maître :

Le Professeur P. Spillmann.

Internat 1911-1912.

A mon Président de thèse :

Le Professeur L. Spillmann.

Internat 1919-1920.

Clinicat 1920-1921.

Aux Membres de mon Jury :

Le Professeur P. Vuillemin,

Le Professeur agrégé L. Richon,

Le Professeur agrégé L. Caussade.

PRÉFACE

Est-il encore d'une réelle utilité de se livrer à des considérations sur la réaction de Wassermann ? Celle-ci a fait l'objet de si nombreuses études, elle a été le sujet de tant d'ardentes controverses, qu'il peut paraître suranné de revenir sur une question si souvent traitée.

Actuellement, le monde des cliniciens et des syphiligraphes — et nous y ajouterons celui des gens de laboratoire — est divisé en trois groupes : ceux qui accordent au séro-diagnostic de la syphilis une créance absolue ; ceux qui n'ont en lui qu'une confiance limitée ; enfin, ceux qui lui dénient toute valeur. Et il n'a pas été très rare de voir un partisan passer d'un camp dans l'autre. Il est d'ailleurs assez curieux de constater que, dans tous les milieux, on continue de « faire du Wassermann », même lorsqu'on le dénigre.

En ce qui concerne la valeur pratique de la réaction de Wassermann, les différentes opinions paraissent donc être nettement établies, et nous aurions pu nous borner à les enregistrer. Mais, d'un autre côté, cette valeur ayant été l'objet, dans ces dernières années, d'attaques tellement vives, nous ne pouvons nous dispenser de mettre en lumière les résultats qu'on peut obtenir par cette méthode,

Au préalable, il sera nécessaire que nous fassions une étude d'ensemble de la séro-réaction et de ses éléments. Telles seront les deux grandes divisions de notre ouvrage.

Du point de vue théorique, le mécanisme de la réaction n'est pas encore élucidé. Avec l'introduction, dans les laboratoires, des méthodes de chimie physique, les interprétations qu'on a données du séro-diagnostic de la syphilis, ont été aussi nombreuses que disparates. La cause en a été attribuée, alternativement ou à la fois, à des variations du poids spécifique, de la pression osmotique, de la tension superficielle, de la viscosité, de la charge électrique, à la floculation, etc., à un enrichissement des sérums en certains produits : globulines, lipoïdes, etc. Partant de ces idées, certains auteurs imaginèrent des méthodes de précipitation, qui devaient présenter l'avantage d'être très expéditives, tout en étant d'une aussi grande précision que le Wassermann. Ces différents procédés furent accueillis, à leur apparition, avec un enthousiasme qui ne s'est pas soutenu d'ailleurs.

En ce qui concerne le mécanisme de la réaction, il parut beaucoup moins simple le jour où il fut démontré que l'antigène n'était pas forcément de l'extrait de foie hérédo-syphilitique ; et qu'on pouvait constituer des antigènes avec les suspensions d'organes les plus divers, spécifiques ou non. Dès lors, il parut impossible de faire du Wassermann une application de la « loi de Bordet-Gengou ». Ce fut un gros argument entre les mains de ceux qui niaient la spécificité de la séro-réaction, parce qu'ils en avaient retiré des mécomptes et des déboires. L'entrée en scène des nombreux procédés dits de simplification, ne fit pas peu pour compliquer le problème et faire douter des résultats.

Nous n'avons pas la prétention de résoudre une question qui est beaucoup plus compliquée que certains ne l'imaginent. Nous n'avons d'ailleurs pas le temps ni les moyens de faire une étude complète d'un sujet si vaste.

Après avoir exposé les notions généralement connues sur la conception et la nature des anticorps et des antigènes, nous ferons une étude critique du mécanisme de la séro-réaction de la syphilis, et des différentes théories qui ont été proposées pour son explication : théories biologiques, physiques, chimiques.

Puis, par un examen plus minutieux des divergences présumées entre la réaction de Wassermann et l'expérience de Bordet-Gengou, nous montrerons que ces divergences sont plus apparentes que réelles, et nous établirons le fait suivant : le séro-diagnostic de la syphilis est un cas particulier de la fixation de l'alexine. C'est à ce titre qu'il convient de lui donner l'appellation de réaction de Bordet-Wassermann.

Nous ferons ensuite l'étude des différentes techniques utilisées pour la réaction. De cette analyse, nous éliminons les méthodes de simplification, pour nous borner à l'examen des méthodes quantitatives. — A ce titre, nous nous bornerons à une simple énumération des réactions basées sur les précipitations. Leur examen, d'ailleurs, ne rentrerait pas dans le cadre de notre ouvrage.

Notre désir aura été surtout d'établir, qu'en matière de sérologie, la spécificité est d'ordre quantitatif, et non pas qualitatif. Nous montrerons, par l'étude des observations et des diagrammes qui les accompagnent, l'intérêt scientifique et thérapeutique qui s'attache à la méthode quantitative.

Mais, auparavant, nous reprendrons l'étude de la valeur

des antigènes pour la séro-réaction. Si nous insistons sur ce sujet, c'est parce qu'il constitue l'élément dont on a le plus discuté la spécificité dans le séro-diagnostic de la syphilis. Si, d'autre part, nous plaçons cette étude détaillée des antigènes presque en fin de la partie théorique de notre travail, c'est que nous avons estimé que la connaissance du mécanisme de la réaction était indispensable pour faire cette étude.

Nous serons heureux si nous avons pu apporter quelque lumière autour de cette question si obscure encore ; et si nous arrivons à convaincre que l'on peut obtenir d'excellents résultats avec une technique bien employée.

Et s'il nous est donné d'atteindre pareil résultat, nous le devrons à M. Lasseur, docteur ès-sciences, qui a mis à notre service non seulement ses connaissances précises et étendues en Science Sérologique, mais aussi l'appui d'une technique dont nous avons été à même, pendant plus de deux ans, d'apprécier l'exactitude. Nous lui exprimons ici le témoignage de notre vive gratitude et la garantie que le souvenir reconnaissant et la profonde sympathie que nous lui garderons, pour le bien qu'il nous a fait, dureront autant que nous-même.

CHAPITRE PREMIER

AVANT-PROPOS

Dans l'esprit de Wassermann, le séro-diagnostic de la syphilis, à l'aide de l'extrait de foie hérédo-syphilitique, était la généralisation, à la syphilis, du fait observé par Bordet et Gengou.

On pensait, à ce moment, que l'extrait de foie hérédo-syphilitique renfermait surtout des principes actifs issus du tréponème qui, on le sait, pullule souvent dans cet organe. Ces extraits constituaient donc un antigène au même titre que les extraits bactériens. Et le sérum syphilitique fournissait la sensibilisatrice homologue qui devait augmenter le pouvoir fixateur de l'antigène.

Mais, ultérieurement, Levaditi et Yamanouchi, Landsteiner, Lesser, Noguchi, Bordet, Vernes, etc., montrèrent que des extraits d'organes ou de tissus non syphilitiques : foie normal, cœur de bœuf, de veau, de cobaye, de cheval ; testicule, rein, sang complet ou hématies, pouvaient, dans une certaine mesure, remplacer l'extrait de foie hérédo-syphilitique. Tribondeau (1913) prétendit même avoir obtenu les résultats les meilleurs avec les extraits acétoniques de farines de légumineuses (pois, lentilles) ! De ce chef, la base de la spécifité de la réaction

paraissait s'écrouler. C'est alors qu'on s'efforça de découvrir le mécanisme de cette curieuse réaction biologique.

D'ailleurs, le zèle des chercheurs fut souvent stimulé par les déceptions que cette réaction leur avait causées dans le diagnostic de la syphilis.

Wassermann, dans un travail tout récent (1921), qui n'a malheureusement pas encore été, du moins à notre connaissance, repris et vérifié, s'efforce de justifier sa conception première, tout en la modifiant dans un sens qui nous semble logique.

Certains sérologistes considèrent aujourd'hui la réaction de Wassermann comme une erreur d'application de la « loi de Bordet-Gengou ». Et de ce fait il peut paraître vieux jeu de parler encore de réaction de Wassermann. Mais il y a surtout là une question de langage. Dans la réaction de Bordet-Gengou, comme dans celle de Wassermann, il y a fixation de l'alexine par un complexe dont les propriétés fixatrices ont été exaltées par un sérum provenant d'un individu infecté. Ce n'est pas revenir « au temps du phlogistique de Stahl », que d'attribuer à des substances inconnues les particularités des humeurs provenant d'animaux préparés avec des malades atteints de maladies infectieuses.

La confusion ne commence que lorsqu'on ne précise pas le sens des termes utilisés. Et celui qui utilise le langage symbolique des sérologistes de la première heure n'est donc pas un esprit plus rétrograde que le savant qui ramène la maladie et la mort aux phénomènes de coagulation. Dans les deux cas, c'est un symbole, rien de plus. Si nous ignorons la véritable nature des anticorps, nous ne sommes nullement mieux renseignés sur le mécanisme intime des phénomènes de coagulation.

Dans les réactions biologiques *in vitro*, nous devons nous contenter de l'approximation. Il serait donc téméraire d'espérer arriver à plus de précision *in vivo* et en pathologie. C'est par la connaissance de ses causes d'erreur que le mécanisme du séro-diagnostic de la syphilis nous intéresse. Peu nous importe que l'adsorption soit suivie ou non de floculation corrélative ; ce que nous demandons à la séro-réaction, c'est un élément utile pour le diagnostic et la thérapeutique. A notre avis, la meilleure réaction sera celle qui nous rendra les plus grands services, quelle que soit la terminologie employée.

C'est dans cet esprit que nous avons entrepris une étude comparée des différents « antigènes » utilisés dans le séro-diagnostic de la syphilis, et l'évaluation des modifications humorales, dénommées les « anticorps » au cours de la maladie.

Mais, afin que nulle équivoque ne puisse subsister dans l'esprit du lecteur, nous allons, au préalable, préciser ce que nous entendons désigner par les mots anticorps et antigènes.

CHAPITRE II

Notions anticorps et antigènes

Anticorps

Les particularités des sérums des animaux préparés ont été attribuées :

1° *A un enrichissement du sérum en l'un de ses constituants.* — Pour Joachim (1902), les sérums agglutinants sont plus riches en euglobulines que les sérums normaux.

L. Vital Brazil (1907) précipite, par le sulfate de magnésie, les globulines des sérums anti-toxiques. Ces liquides, ainsi dépouillés de leurs globulines, ont perdu toute activité anti-toxique, et, de ce fait, l'auteur pense pouvoir attribuer les propriétés anti-toxiques du sérum à un enrichissement de ce dernier en globuline.

En ce qui concerne la syphilis, R. Muller et W. Hough (1911), Bory (1918), Sachs et Georgi (1918-1919) constatent un accroissement plus ou moins notable de la globuline dans les sérums syphilitiques. Pour Werner et Ismaïlova, au contraire, le sérum agglutinant se caractérise par un enrichissement en fer et non pas en globulines.

Ravaut (1915), qui a pratiqué des examens en série de liquides céphalo-rachidiens, pense que la réaction de

Wassermann ne se montre positive dans ce liquide que lorsqu'il y a une augmentation de la quantité d'albumine.

2° *A des entités chimiques distinctes : les anticorps.* — Ce sont les fondateurs de la Sérologie qui ont cru pouvoir attribuer les propriétés particulières des sérums des animaux préparés à des entités chimiques distinctes qu'ils ont désignées sous le noms d'anticorps.

Jusqu'à présent, nous avons dû nous contenter de deviner les propriétés physiques et chimiques des anticorps, au travers de celles du mélange protéique, dont nous n'avons pu les séparer.

Quant à leur composition exacte, elle leur est totalement inconnue ; et en leur attribuant une nature protéique nous ne ferons que traduire le fait suivant, d'ordre général : on trouve toujours des substances protéiques dans un liquide renfermant des anticorps, mais on n'observe jamais d'anticorps dans un liquide dépourvu de matières albuminoïdes.

3° *A des modifications physico-chimiques des constituants du sérum.* — Pour Asakava (1904), l'agglutinine devrait être identifiée avec les globulines des animaux préparés. Mais cette globuline aurait acquis des propriétés nouvelles, du fait de l'immunisation.

4° *A des propriétés variées de corps en nombre limité.* — Pour les partisans de cette théorie, les anticorps ne sont pas des substances spécifiques, aussi diverses que les effets qu'elles produisent. Mais ils sont, au contraire, des modes variés d'activités d'un nombre limité de substances, résultant de la désintégration de la matière vivante. Si nous faisons abstraction de l'origine de la substance

inconnue, nous ne voyons pas en quoi cette conception diffère de celle des partisans des anticorps en nombre limité. Il n'y a donc là qu'une querelle de mots, et avec P. Vuillemin nous n'aurons garde de considérer « les précipitines comme des entités distinctes ayant pour fonction de précipiter. Sous cette réserve, nous admettrons que le langage est bien simplifié par l'emploi de substantifs pour désigner les qualités ».

Et nous dirons que les anticorps apparaissent dans l'organisme à la suite d'injections de substances diverses.

Antigène

Lors des premiers travaux de Wassermann, le terme d'antigène avait un sens bien précis. Aujourd'hui, la majorité des auteurs estiment que le mot s'est généralisé, en perdant de sa précision primitive. Il ne s'agit plus ici d'une querelle de mots, et l'orientation de recherches nouvelles peut dépendre de la solution que l'on saura donner à ce problème.

Mais, pour être d'une certaine portée, la discussion du point litigieux ne doit pas être limitée à un trop petit nombre de faits. Aussi, croyons-nous devoir présenter brièvement une conception générale de l'antigène.

DEFINITION. — Pick (1913), Bordet (1920), désignent sous le nom d'antigènes les substances qui provoquent, dans l'organisme vivant, l'apparition de corps spécifiques pouvant entrer en réaction, à un titre quelconque, avec les substances introduites.

Nous réserverons le nom d'antigènes aux substances capables de déterminer, dans l'organisme vivant, des modifications humorales, pouvant être mises en évidence à l'aide de substances introduites, ou par des procédés physico-chimiques.

Cette propriété reconnait donc, implicitement, deux propriétés caractéristiques aux antigènes :

1° La faculté de déterminer des modifications humorales : c'est la propriété ou pouvoir antigénique ;

2° La particularité de rendre objectives ces modifica-

tions humorales : c'est la propriété fixatrice, ou mieux révélatrice (1).

Déterminants du pouvoir antigénique. — 1° *Origine.* — On a longtemps réservé le caractère antigène aux cellules étrangères à l'organisme, ou aux substances albuminoïdes dérivant directement d'une cellule vivante. Or, l'expérience a montré que la propriété antigénique n'est pas l'apanage exclusif des albumines, globulines, caséine, vitelline, ichtuline, etc., mais que certaines kératines, et différents produits de dislocation de la molécule protéique, peuvent jouir de propriétés précipitogènes ou anaphylactogènes. La fonction antigène n'est donc pas fatalement en relation étroite avec une origine cellulaire immédiate.

2° *Toxicité.* — On a ensuite rattaché les propriétés antigéniques au pouvoir toxique des substances. Or, la notion de toxicité est bien relative, essentiellement variable d'un auteur à l'autre.

Toutes les difficultés que l'on rencontre, dans l'établissement d'une démarcation nette entre les substances toxiques et atoxiques, nous les retrouvons lorsqu'il s'agit de délimiter l'antiseptique et l'aliment.

Or, sous réserve de limiter le sens du mot « toxique » à la définition de Plenck, le rôle important que l'on a attribué à la toxicité, dans la production des anticorps, est une vue de l'esprit qui n'est pas conforme aux faits. Ainsi certaines substances inoffensives (fraction insoluble

(1) Pour être conforme à la terminologie actuelle, nous conserverons l'expression de propriété fixatrice.

de Vaughan), et douées de pouvoir toxique très faible, possèdent cependant des propriétés antigéniques très actives. De même, on connaît des matières incapables de déterminer la formation d'anticorps, bien que possédant un pouvoir toxique incontestable, tels sont les clupéines, le poison de Vaughan. En outre, il est possible de dépouiller une toxine de sa toxicité, tout en lui conservant ses propriétés antigéniques.

D'ailleurs, même s'il nous avait été possible d'établir une relation directe entre le pouvoir toxique et la propriété antigène, nous n'aurions pas, pour autant, défini le mécanisme de la réaction.

Connaissant la relation qui peut exister entre l'action cellulotrope, d'une part, et la constitution et les propriétés physico-chimiques des substances, d'autre part, on s'est efforcé de placer la notion antigène sur des bases chimiques ou physiques.

3° *Grandeur moléculaire.* — Pick fait jouer un rôle important à la grosseur de la molécule. Or, nous sommes assez mal renseignés sur ce point particulier, lorsqu'il s'agit de molécules aussi complexes que celles des protéiques. Tout ce que nous savons, c'est que le poids moléculaire doit être très élevé. Nous en connaissons tout au plus l'ordre de grandeur. Nous ne pouvons donc faire intervenir la notion de grandeur moléculaire qu'autant que la discussion permette un certain « flottement » dans la détermination de la masse moléculaire.

Pour démontrer l'influence de la grosseur de la molécule sur le pouvoir antigène, Pick fait remarquer que les toxines solubles ne déterminent la formation que d'entités

assez simples : antitoxine (toxine diphtérique) (1), ou antitoxine et antilysine (toxine tétanique) ; alors que les molécules protéiques plus compliquées déterminent la formation d'anticorps multiples. Cette hypothèse de Pick est en harmonie avec notre conception de la molécule protéique. Dans les grosses molécules, il y a accumulation de nombreuses fractions diverses, et souvent inverses (COOH et NH^2), et il en résulte que chacune d'elles est peu énergique. Mais, bien que ces molécules réagissent faiblement, elles le feront en présence de nombreux agents. On trouverait ici l'explication du fait que les petites molécules paraissent jouer le rôle d'antigène monovalent, et les grosses celui d'antigène polyvalent.

Néanmoins, les arguments invoqués par Pick n'entraînent pas toujours la conviction. Ainsi, il paraît difficile de mettre en parallèle le pouvoir précipitogène d'un produit P, avec le pouvoir lysogène d'une substance L. Les déductions de Pick paraissent beaucoup plus justifiées lorsqu'on étudie la variation du pouvoir antigénique, en fonction de la dislocation progressive de la molécule protéique.

En effet, toute réaction qui diminue le « caractère albuminoïde » d'un complexe protéique détermine, en même temps, une chute du pouvoir antigénique, quelle que soit la modification humorale envisagée. On explique ces faits spéciaux par une variation du phénomène d'adsorption. Nous savons, en effet, que l'adsorption des composés organiques varie avec la grosseur des molécules

(1) Cependant Nicolle et Pozerski, A. Delille, Lasseur, ont obtenu la fixation de l'alexine à l'aide de toxine diphtérique et de sérum antidiphtérique.

(première approximation), et que les colloïdes sont beaucoup plus adsorbables que les cristalloïdes ;

4° *Etat colloïdal.* — La dislocation moléculaire, par hydrolyse conduit non seulement à une simplification moléculaire, mais encore à un changement d'état. Nous passons des colloïdes aux cristalloïdes. Pendant longtemps on a cru que seuls les colloïdes jouissaient de propriétés antigéniques, les cristalloïdes n'ayant jamais permis la formation d'anticorps. C'est ainsi que l'ovalbumine cristallisée était considérée comme un mauvais précipitogène, mais on fut bientôt obligé de reconnaître que l'hémoglobine cristallisée était précipitogène et agglutinogène. De même, les cristaux d'édestine et de différentes globulines végétales se révélaient comme étant douées de propriétés antigéniques importantes.

Ce fait ne saurait infirmer l'importance de l'état colloïdal, dans la production des modifications humorales, qu'autant que les deux points suivants auraient été précisés : 1° L'hémoglobine cristallisée et les cristaux d'édestine ne renfermaient aucune impureté colloïdale ; 2° les substances ont été introduites à l'état de solution vraie, et non de pseudo-solution (1). Or, nous ne possédons aucun renseignement à ce sujet.

Quoi qu'il en soit, les substances colloïdales nous apparaissent, dans la majorité des cas, comme étant douées

(1) On sait qu'une substance minérale, un métal par exemple, peut exister sous les deux états : cristallin et colloïdal. De même un colloïde naturel, l'ovalbumine, pour ne citer que celui-là, peut cristalliser. Tout se résume à une question de limite de la désagrégation. Dans les solutions vraies, la désagrégation va jusqu'à la molécule ; dans les solutions colloïdales, elle s'arrête à un complexe beaucoup plus grand : la micelle.

d'un pouvoir antigénique beaucoup plus élevé que celui des cristalloïdes ;

5° *Constitution chimique.* — Si les substances colloïdales, dont nous venons de parler, déterminent facilement des modifications humorales, il existe cependant des substances colloïdales sensiblement dépourvues de propriétés antigéniques. Ces substances appartiennent à des groupes très différents, et il est très difficile de leur trouver une caractéristique chimique. Tout au plus peut-on remarquer que la gélatine, dont le pouvoir antigène est presque nul, ne donne, par hydrolyse, ni tyrosine, ni tryptophan ; alors que d'autres protéides, les kératines, qui possèdent à un haut degré la propriété antigénique, donnent, par hydrolyse, ces deux acides aminés cycliques.

Nous ferons des observations du même ordre, en ce qui concerne les noyaux phénoliques de la gliadine et de la zéïne.

Cependant, on ne serait pas en droit de conclure, de ces observations, que les groupements phénoliques et hétérocycliques puissent, à eux seuls, imprimer le caractère antigène à une substance donnée : ce que montre l'étude des protamines. De même il ne semble pas, qu'un groupement déterminé puisse atténuer notablement les propriétés antigènes d'une substance. Ainsi le glycocolle, prédominant dans la gélatine, fait complètement défaut dans la caséine ; or, cette dernière ne possède pas de propriétés précipitogènes plus actives que d'autres substances renfermant du glycocolle.

Il est malheureusement un point capital dont nous ne pouvons tenir compte dans notre discussion, faute de

documents suffisamment nombreux. C'est la teneur de la molécule en tel ou tel groupement, le sens du pouvoir rotatoire des composants, et l'ordre suivant lequel ils sont associés. Le fait est d'autant plus regrettable que nous savons l'importance de ces facteurs dans l'individualisation des substances protéiques.

En résumé, on n'est donc pas autorisé à nier l'importance de la constitution chimique, au sujet du pouvoir antigénique d'une substance.

D'ailleurs, des faits d'un autre ordre paraisent plaider en faveur de cette proposition. Ainsi, lorsqu'on nitre une molécule protéique de sérum albumine par exemple, on fait disparaître la spécificité primitive de la molécule. La réaction xantho-protéique peut être ramenée à la formation de composés nitrés, de noyaux benzéniques ou hétéro-cycliques. De là découlerait l'existence d'une relation étroite entre le pouvoir antigène et la présence de certains noyaux dans la molécule. A moins que la substitution ne déterminât, dans la molécule, des changements stéréo-chimiques, analogues à ceux que Fischer a observés dans ses travaux ;

6° *Excitant de l'immunité de Pick.* — Pick, après avoir constaté que la nature protéique (pas d'antigène sans albumine) et l'état colloïdal ne suffisaient pas à déterminer le pouvoir antigène, fait intervenir un troisième facteur, fort mystérieux : « l'excitant de l'immunité », dont on ne peut rien dire de précis. En réalité, cet excitant de l'immunité sera vraisemblablement ramené à des modifications physico-chimiques régissant l'intensité des phénomènes d'adsorption.

Déterminants de la propriété fixatrice. — Nous avons, au début, reconnu deux propriétés aux substances antigènes :

1) La propriété antigène ;

2) La propriété fixatrice.

(La propriété fixatrice est celle que possède une substance donnée de fixer l'alexine après sensibilisation par l'anticorps.)

Nous venons de voir rapidement quels sont les principaux facteurs qui régissent la première. Etudions maintenant ceux qui dominent la seconde propriété.

L'expérience montre qu'il y a, en général, un parallélisme rigoureux entre les deux propriétés ; et en exaltant et diminuant la première, on modifie la seconde dans le même sens.

Aussi avait-on identifié la fraction fixatrice, avec la fraction antigénique d'une même substance. Cependant, parfois, il n'y a plus de parallélisme aussi rigoureux. Ainsi, des extraits bactériens, doués de propriétés fixatrices importantes, peuvent ne déterminer, dans l'organisme, que de faibles propriétés précipitantes ou sensibilisantes des humeurs. A un premier examen, ce fait peut paraître démontrer que l'on n'est pas en droit d'identifier la substance douée de propriétés antigéniques, avec la substance possédant des propriétés fixatrices. Cette conclusion est au moins prématurée. Elle implique une relation trop étroite entre les réactions qui se produisent *in vivo* et celles que l'on réalise *in vitro*. Celles-là s'effectuent de façons autrement simples que pour les premières.

Très vraisemblablement, la réaction initiale (adsorption) est la même dans les deux cas ; mais dans l'expérimentation *in vivo* la réaction primitive est compliquée,

ou masquée, par des réactions consécutives ou secondaires, sur la nature desquelles nous ne sommes que bien peu renseignés.

Sous cette réserve, il faut reconnaître que les différents facteurs agissent en général dans le même sens, sur les deux caractéristiques de l'antigène.

Nous ne reprendrons pas l'étude des différents déterminants sur la propriété fixatrice ; nous nous bornerons à insister sur les facteurs qui n'ont été qu'effleurés dans le premier paragraphe. Nous voulons dire :

1° La grandeur de la phase dispersée ;

2° La modification d'état physico-chimique.

Grandeur de la phase dispersée. — Les réactions anticorps étant des phénomènes d'adsorption, on conçoit que l'intensité de la réaction soit fonction de la surface de l'adsorbant : la substance fixatrice. Ce qui nous ramène à l'étude de la grandeur de la phase dispersée.

C'est à Vernes, Douris et leurs collaborateurs que revient l'honneur d'avoir précisé, et vulgarisé en France, la notion de la grandeur de la phase dispersée. A maintes reprises, ils ont tout particulièrement attiré l'attention des sérologistes sur ce fait particulier, et ils ont montré l'intérêt de ce facteur, dans la pratique sérologique journalière.

Nous devons cependant reconnaître qu'avant les belles recherches de Vernes et Douris, cette notion de grandeur de la phase dispersée n'était pas complètement inconnue du monde des sérologistes ; car la lecture des travaux de Pick, Cotton et Mouton, Müller, etc. avait éveillé, dans l'esprit des chercheurs, l'importance de cette notion pour l'étude des phénomènes de sérologie.

L'étude détaillée de la grandeur de la phase dispersée devant faire l'objet d'un mémoire encore inédit de Lasseur, nous nous bornerons à rappeler la variation des grains, observée avec les différents extraits.

Lorsqu'on examine les grains de suspensions aqueuses, d'extraits alcooliques d'organes, on constate de grandes variations dans la taille des granules. Le fait n'a pas lieu de nous surprendre, si nous nous rappelons, d'une part que l'acool dissout un grand nombre de corps, et que, de ce fait, nous avons affaire à un mélange ; d'autre part, que la taille de tous les granules d'une suspension ou d'une émulsion n'est pas toujours identique.

Et certain laboratoire applique la précipitation fractionnée (utilisée par J. Perrin) obtenue par centrifugation, pour obtenir des suspensions de grains aussi homogènes que possible.

Lorsque l'examen porte sur la suspension d'extrait de foie, on observe que certains grains sont très visibles à l'examen microscopique ordinaire, tandis que d'autres sont à la limite de la visibilité ; quelques-uns, enfin, ne sont visibles qu'à l'ultra-microscope. L'antigène de Bordet donne des grains très fins (à condition, toutefois, d'effectuer le mélange sans dessication).

En général, la taille des grains que nous avons observés varient de 0 μ 01 à 2 μ, suivant les échantillons, les modes d'extraction et de préparation des suspensions.

Variation des propriétés avec le temps. — Quelles que soient les précautions utilisées (solution saturée, obscurité, basse température, absence d'oxygène, ampoule de verre peu attaquable), les propriétés fixatrices évoluent

avec le temps ; elles voient leur intensité diminuer (1).

L'abaissement des propriétés fixatrices est beaucoup plus notable en solution aqueuse. C'est là un fait banal que l'on observe souvent avec les vaccins, les sérums d'animaux préparés et avec les colloïdes. C'est tout simplement un exemple de variation spontanée de cet édifice complexe que sont les micelles, et que peuvent compliquer les phénomènes d'hydrolyse en milieu aqueux.

Sous l'influence du vieillissement et sous l'action hydrolytique de l'eau, le pouvoir antigénique subit les mêmes fluctuations que le pouvoir fixateur.

Action de certaines substances sur le pouvoir fixateur. — Nous avons vu que l'aptitude d'une substance antigène à déterminer l'apparition d'anticorps, pouvait être modifiée par l'addition de certains complexes. De même la propriété fixatrice, le pouvoir adsorbant d'un antigène peuvent être augmentés ou abaissés par l'addition de substances convenablement choisies.

L'addition de cholestérine aux extraits d'organes est un exemple trop classique, pour qu'il soit nécessaire d'insister longuement sur ce sujet. D'ailleurs, dans un autre ordre d'idées, nous aurons l'occasion de revenir sur cette action de la cholestérine.

La relation qui existe entre l'adsorption et la floculation corrélative nous laisse prévoir la possibilité de modifier la stabilité des suspensions d'extraits d'organes, et de les amener à un état tel que la précipitation soit rendue visible, à l'œil, par addition de sérum sensibilisant.

---

(1) Les antigènes étalons doivent être remplacés très souvent. On déterminera toujours le pouvoir fixateur d'un antigène comparativement avec un étalon préparé antérieurement, mais de fabrication assez récente.

En résumé, les substances antigènes nous apparaissent comme des produits dont les propriétés biologiques sont sous la dépendance de facteurs complexes (1). Certes, la cause première des propriétés de l'antigène nous échappe. Mais ce que nous savons des réactions anticorps nous suffit, provisoirement, à préciser dans quelles limites le terme d'antigène peut être utilisé.

Examinons donc, maintenant, si ce terme peut être étendu au séro-diagnostic de la syphilis.

De diverses parts, on a objecté que cette généralisation était inexacte, parce que :

1° Les extraits d'organes syphilitiques ne correspondaient pas à des extraits de tréponèmes ;

2° Les extraits de foie hérédo-spécifique pouvaient être remplacés par des extraits d'organes divers, non syphilitiques.

La question n'est pas aussi simple qu'on le croit généralement. Car aucun fait, expérimentalement établi, n'infirme la présence de substances issues du Tréponème dans les extraits de foies hérédo-syphilitiques.

Le traitement par l'alcool n'implique pas que le Tréponème ne puisse céder aucune de ses parties constitutives au solvant utilisé. L'alcool dissout une foule de corps. D'ailleurs Calmette utilise, avec succès, pour le séro-diagnostic de la tuberculose, un extrait alcoolique de bacille tuberculeux.

La deuxième objection que l'on a formulée est beaucoup plus grave. Il est parfaitement exact que des extraits

(1) L'étude des colloïdes, et plus particulièrement la connaissance de la cause première de l'adsorption, résoudront vraisemblablement cette question. Mais d'ores et déjà nous pouvons dire que la solution du problème n'est pas simple.

d'organes, non syphilitiques, peuvent être sensibilisés par le sérum spécifique. Mais il est non moins incontestable que les foies les plus riches en tréponèmes fournissent les extraits les plus sensibles (1).

Quelle interprétation faut-il donner de ce fait ?

La première, celle qui a rallié l'opinion de la majorité des sérologistes, c'est que la réaction de Wassermann n'est pas spécifique. Or, chose éminemment curieuse, si cette réaction, théoriquement, n'est pas spécifique, elle le devient en pratique.

Il semble donc plus logique d'attribuer les faits que nous avons observés, à des phénomènes d'adsorption dont l'intensité est variable suivant l'adsorbant.

Enfin, les extraits d'organes donnent des suspensions qui, après sensibilisation, fixent des quantités très importantes d'alexine. Par conséquent, les mélanges utilisés dans le séro-diagnostic de la syphilis jouissent d'une des deux propriétés qui caractérisent les antigènes. Quant au pouvoir antigénique, nous ne croyons pas qu'il ait jamais été vérifié par une expérimentation : savoir si l'introduction, dans un organisme vivant, des extraits d'organes qui sont utilisés comme antigènes dans le séro-diagnostic de la syphilis, détermine, dans cet organisme, l'apparition d'anticorps spécifiques. Ce serait, en tout cas, une expérience bien curieuse à réaliser.

Nous avons vu la possibilité de dissocier les propriétés antigénique et fixatrice, ou tout au moins de rendre la seconde objective, sans que la première apparaisse. Par suite, l'expression de substance-antigène, pour désigner les extraits d'organes, ne nous paraît pas impropre.

(1) Nous aurons l'occasion, un peu plus loin, de nous étendre davantage sur ce sujet capital.

CHAPITRE III

Le séro-diagnostic de la syphilis est un exemple de fixation de l'alexine

Dans l'esprit du sérologiste, la réaction de Bordet-Gengou doit servir au diagnostic de l'antigène (germes isolés du malade) et à celui de l'anticorps (sensibilisatrice).

En général, les caractères de la morphologie et de la culture suffisent à l'identification des bactéries pathogènes. Et, de ce fait, la réaction de Bordet-Gengou n'aurait qu'un intérêt bien limité, s'il n'existait pas de nombreux cas où le bactériologiste est impuissant à mettre directement en évidence l'agent de l'infection. C'est alors qu'il faut bien se contenter du diagnostic obtenu indirectement par l'étude des modifications humorales consécutives à l'infection.

L'agglutination, qui est d'un emploi journalier dans le diagnostic des fièvres éberthiennes ou para, n'est pas, jusqu'ici, entrée dans le domaine pratique, en ce qui concerne certaines infections, plus spécialement la syphilis et la tuberculose (1). Aussi a-t-on recours, de plus en plus, à la réaction de fixation de l'alexine.

---

(1) Pour les motifs suivants : impossibilité pratique de la culture du tréponème, et causes d'erreur dans les essais d'agglutination effectués avec les sérosités riches en tréponèmes. Facile agglutinabilité du bacille tuberculeux.

Ce que le clinicien demande, avant tout, à cette réaction, nous venons de le voir : c'est un élément de diagnostic. Et, de ce fait, cette réaction nous apparaît, en première approximation, surtout comme un révélateur de l'anticorps. Mais, si nous poussons plus loin l'analyse du phénomène, nous voyons que nous ne pouvons caractériser l'anticorps que par ses manifestations, ou, plus exactement, nous attribuons les nouvelles propriétés des sérums à la présence, dans l'organisme, d'une entité nouvelle : l'Anticorps.

Ainsi, le bacille typhique fixe très peu d'alexine (pouvoir anticomplémentaire de l'antigène), tandis qu'après addition de sérum typhique (contenant l'anticorps ou sensibilisatrice), ce même germe peut fixer des quantités considérables d'alexine. L'addition de sensibilisatrice homologue a donc modifié la façon dont se comporte l'antigène vis-à-vis de l'alexine.

C'est bien là ce qu'on observe dans la réaction de Bordet-Gengou. Mais il est des cas où un complexe antigène, fixant très peu d'alexine en présence de sensibilisatrice homologue, peut cependant fixer des quantités importantes d'alexine, en présence d'humeurs que l'on considère comme ne pouvant jouer le rôle de sensibilisatrice homologue. C'est ce qui se passe notamment dans le séro-diagnostic de la syphilis que l'on effectue avec des extraits d'organes.

Doit-on faire, de ce séro-diagnostic, une réaction spéciale, toute différente de celle de Bordet-Gengou — ou doit-on la considérer comme un cas particulier de la fixation de l'alexine ? La majorité des auteurs opine pour la première proposition ; mais nous avons déjà vu, et nous retrouverons plus loin, que les distinctions établies jus-

qu'à ce jour, par les auteurs, ne sont pas fondées. Dans l'état actuel de l'expérimentation, il est donc prudent de considérer le séro-diagnostic de la syphilis comme un cas particulier de la réaction de fixation de l'alexine. Par suite, cette dernière nous apparaît comme un révélateur des modifications des humeurs.

Remarquons, avant de terminer ce chapitre, que les polémiques auxquelles ont donné lieu l'étude du séro-diagnostic de la syphilis, tiennent, pour une bonne part, à ce que l'on a voulu en faire une réaction d'immunité.

CHAPITRE IV

Étude critique du mécanisme du séro-diagnostic de la syphilis

I

Conceptions des réactions anticorps en général

Considérant le séro-diagnostic de la syphilis comme un exemple de fixation de l'alexine, nous passerons en revue les différentes hypothèses émises, et qui peuvent nous être de quelque utilité, dans l'étude critique du mécanisme du séro-diagnostic de la syphilis. Ce qui nous conduit à passer brièvement en revue les théories d'Ehrlich, d'Arrhénius et Madsen et de Bordet. Dans cette dernière, nous distinguerons le point de vue quantitatif du point de vue qualitatif, auquel Bordet s'est limité.

Théorie d'Ehrlich

Pour cet auteur, la saturation d'une toxine par une antitoxine, est analogue à celle d'un acide fort par une base forte. La réaction est totale.

Cette conception est basée sur des hypothèses multiples;

de plus, elle est en contradiction avec les faits ; enfin, elle n'a jamais permis de prévoir des faits nouveaux. Elle doit donc être définitivement abandonnée.

Théorie d'Arrhénius et Madsen

Ces savants considèrent les réactions anticorps-antigènes comme des réactions limitées et réversibles, soumises aux lois ordinaires des équilibres chimiques. Du point de vue théorique, on ne peut faire d'objections graves à cette conception ; néanmoins, elle est incapable d'interpréter certains faits qui trouvent une explication dans la troisième hypothèse, celle de Bordet.

Théorie de Bordet

Ce dernier a montré, depuis longtemps, que l'union de l'anticorps et de l'antigène s'effectue en proportions variables, suivant la concentration de l'une des substances réagissantes. C'est donc, somme toute, un phénomène d'adsorption. L'illustre savant a limité le sens de ses recherches à l'analyse qualitative, l'analyse quantitative ayant été reprise par Bilz, Victor Henri et ses collaborateurs.

A la suite de leurs recherches concernant l'agglutination, Bilz, Victor Henri, trouvent que le phénomène est assez bien représenté par la formule

$$\frac{C_2{}^n}{C_1} = K$$

dans laquelle

C_1 = concentration de l'anticorps dans le liquide,

C_2 = concentration de l'anticorps dans l'antigène,

$$n > 1$$

Lasseur, en collaboration avec P. Vuillemin jeune et L. Hubler, a étudié tout particulièrement la fixation de l'alexine. Et suivant le degré de concentration étudié, l'auteur estime que la marche du phénomène est parfaitement représentée par les formules d'ordre général suivant :

faibles concentrations : $C_1 = K C_2 + A$ (1)

moyennes et fortes concentrations : $C_1 = K C_2^m + B$ (2)

K — A et B sont des facteurs constants.

La valeur de m varie avec les complexes étudiés.

L'auteur montre que la réaction est limitée et non renversable.

En définitive, le rôle de l'adsorption dans les réactions anticorps est indiscutable. Mais n'y a-t-il qu'adsorption ?

Lasseur pense que les réactions anticorps ne sont pas fatalement des phénomènes purs d'adsorption et que, dans certains cas tout au moins, le rôle de l'absorption n'est pas négligeable (1).

La formule de Gibbs ne suffit pas, à elle seule, à expliquer les réactions anticorps, pas plus d'ailleurs qu'elle ne donne une interprétation satisfaisante de phénomène de teinture. Aussi nous désignerons, sous le nom d'adsorption, le phénomène qui se produit à la surface de séparation de deux phases, mais nous ne chercherons pas à distinguer « l'adsorption pure », de « l'adsorption électrocapillaire ». Cependant, en limitant l'adsorption à des actions de surface, nous ferons intervenir la notion d'affinité, rappelant l'affinité chimique ordinaire. Car le phénomène physique seul est incapable de donner une explication suffisante de tous les faits observés en sérologie.

(1) Ainsi que cela s'observe dans la fixation des gaz par le charbon, de l'eau par le verre, etc.

II

Conceptions diverses du séro-diagnostic de la syphilis

Nous venons de voir que les théories finalistes, chimiques et physiques sont insuffisantes pour expliquer tous les faits observés, dans les réactions anticorps en général. Nous devons donc nous attendre à ce que ces interprétations soient aussi peu satisfaisantes en ce qui concerne le séro-diagnostic de la syphilis. C'est d'ailleurs ce qui paraît ressortir avec évidence, après l'examen des différentes théories chimiques et physiques, qui ont voulu donner une explication de ce fait sérologique.

Théories dites « chimiques »

Dans la théorie de la floculation, ou de la précipitation, on s'efforce de tout ramener à une variation de tension superficielle, ou de charge électrique. Nous allons examiner maintenant les théories dites « chimiques ».

Pour les partisans de ces conceptions, la réaction de fixation ne serait qu'un révélateur de l'augmentation de la teneur du sérum en l'un de ses constituants ; ou la modification de l'un des éléments du sérum. Quelques auteurs, Ronchèse par exemple, ne pouvant pas démontrer directement le bien-fondé de leur hypothèse, se sont contentés d'établir des différences entre la réaction de Bordet-Gengou et la fixation de l'alexine dans le séro-diagnostic de la syphilis.

Fixation et globulines. — Pour certains auteurs, la fixation de l'alexine, dans le séro-diagnostic de la syphilis, doit être ramenée à une variation de la teneur du sérum en albumines, plus particulièrement en globulines.

Cette hypothèse est basée : 1° sur les dosages comparatifs des globulines dans les sérums syphilitiques et les sérums normaux ; 2° sur la fixation de l'alexine par les antigènes synthétiques (Desmoulières, Sachs et Rondoni, etc.), en présence de globulines, et cela en l'absence de sensibilisatrice homologue.

Nous allons passer successivement en revue ces deux arguments.

1° *Augmentation du taux de la globuline dans les sérums syphilitiques.* — Un certain nombre d'auteurs : Landsteiner et Müller, Gross et Volk, Bauer et Hirsch, Porges, Klausner, Sachs, Bruck, constatent une augmentation de la globuline dans les sérums syphilitiques.

Cet accroissement de la teneur en globuline est facile, d'après R. Müller et W.-H. Hough (1911). Elle serait, en moyenne, de 9,4 au lieu de 8,4,7.

Par contre Bauer, qui s'est livré à de nombreux examens (1912), pense que la teneur des sérums syphilitiques en globulines, si elle est quelquefois un peu au-dessus de de la normale, ne dépasse pas, le plus souvent, cette normale, ou reste même au-dessous. Les recherches de Ronchèse ont abouti à des conclusions analogues.

Ces résultats divers sont donc en contradiction absolue.

A titre d'indication, nous citerons les chiffres de l'analyse d'un sérum syphilitique (empruntés à Ph. Lasseur) :

Albumine totale.....	80 gr. 90

se répartissant comme suit :

Sérum-albumine.....	51 gr. 92
Sérum-globuline.....	26 gr. 88
Nucléo-albumine.....	2 gr. 10

Ce sérum ne paraît donc, en aucune façon, renfermer

une teneur anormale en globulines, et cependant, dilué au 1/50, il permet de fixer encore une quantité d'alexine égale à 3 unités hémolytiques (l'unité hémolytique étant, par définition, la plus petite quantité d'alexine qui hémolysera l'unité d'hématies, dans l'unité de temps).

D'ailleurs, est-il besoin longtemps de discuter la grandeur des nombres trouvés ? Assurément non. Une simple réflexion permettra de préciser l'importance que l'on doit attacher, à l'augmentation du taux des globulines, dans les sérums spécifiques.

Les plus hautes valeurs de globulines trouvées dans ces sortes de sérums n'atteignent pas le double des quantités normales. Or, avec n'importe quel sérum provenant de syphilitiques secondaires récents, non traités, on obtiendra une séro-réaction positive, même avec des dilutions de ce sérum au 1/20, au 1/40, au 1/50, et même au-delà dans certains cas. — Et malgré ces fortes dilutions, l'antigène fixera encore 4, 5, 6, 8 unités hémolytiques, et parfois même davantage.

Or, un sérum syphilitique dilué au 1/10, au 1/20, etc., est évidemment beaucoup moins riche en globuline qu'un sérum provenant d'un individu non syphilitique. Ce n'est donc pas à l'augmentation de sa teneur en globuline, que le sérum syphilitique doit sa propriété d'accentuer les propriétés fixatrices de l'antigène.

Expériences de Bory. — A la suite de ces expériences, nous pourrions considérer comme close et réglée la question du rôle de l'hyperglobulinémie dans le Wassermann ; mais Bory (1918) estime avoir établi une preuve si probante de l'intervention des globulines dans la « sigma-

réaction », que nous ne pouvons nous dispenser de réfuter ses assertions.

1) L'auteur utilise, pour ses expériences, l'antigène Desmoulières. Or, le moins que l'on puisse dire de cet antigène, c'est qu'il découvre la syphilis partout, même où elle n'a jamais existé. Cette propriété des antigènes synthétiques n'est d'ailleurs pas faite pour nous surprendre.

L'expérimentation elle-même de l'auteur nous montre que l'antigène utilisé fixe à lui seul de l'alexine, car Bory compare à ce qu'il appelle la teinte H_7 (échelle de Vernes). L'hémolyse n'est donc pas totale. L'auteur aurait dû observer la teinte H_8. Il y avait excès d'antigène, ou utilisation d'un antigène de mauvaise qualité. A l'échelle des méthodes utilisées, l'antigène considéré ne doit pas modifier l'allure de l'hémolyse de l'unité de globules, par l'unité d'alexine, dans l'unité de temps.

2) Cette objection préjudicielle nous ramène à l'interprétation des résultats de l'auteur. Il est parfaitement exact qu'un antigène quelconque peut fixer l'alexine en l'absence de sensibilisatrice, cette dernière ne faisant qu'exalter les propriétés fixatrices de l'antigène.

Cette remarque peut surprendre au premier abord ; elle paraît simple et logique lorsqu'on sait que, dans toutes les réactions anticorps, il y a adsorption. Ainsi les extraits les plus divers : d'organes (foie, cœur, testicule, cerveau, etc.), de cestodes, de nématodes, d'hématies, etc., les plastides bactériens, les cellules de champignons, les extraits acétoniques de farines de céréales, le coton, certains précipités chimiques, divers colloïdes, etc., fixent des quantités variables d'alexine. Il y a fixation d'alexine, comme il y a adsorption, chaque fois que la surface est suffi-

samment grande. Cette fixation, banale comme nous venons de le dire, est toujours relativement faible. Par contre, en présence de sérum homologue, la fixation est d'un ordre de grandeur beaucoup plus élevé. Et nous posons cet axiome qui est, pour nous, la base des études sérologiques : la spécificité est d'ordre quantitatif, et non qualitatif. La soie adsorbe un nombre considérable de corps colorés, mais elle ne les adsorbe pas tous avec la même intensité.

D'ailleurs, si nous suivons l'argumentation de Bory, nous apprendrons que « l'excès de sérine arrive, facilement, à dévier le complément, mais que la présence de l'antigène est indifférente à ce phénomène ». Ce que l'on peut exprimer en disant : la sérine peut fixer l'alexine — fait que prévoit la théorie de l'adsorption, ainsi que nous venons de le voir.

On conçoit, de même, que les globulines puissent modifier ou exalter les propriétés fixatrices de l'antigène, et permettre la fixation de l'alexine. Car nous savons qu'il y a un parallélisme assez étroit entre l'intensité de l'adsorption et la grandeur du complexe fixateur.

3) Enfin, est-il bien nécessaire de faire remarquer que les globulines, précipitées par le sulfate de magnésie, dialysées et desséchées ensuite, ne sont certainement pas identiques, au point de vue physico-chimique, aux globulines du sérum. Et il est non moins certain que l'on aurait pu modifier les propriétés fixatrices de l'antigène, par d'autres substances que les substances albuminoïdes.

4) Quelle quantité d'alexine le système Desmoulières plus globulines, peut-il fixer ? Nous n'en savons rien. L'expression q. s. est vide de sens au point de vue sérologique, et celle de 4o/6o ne nous renseigne guère mieux.

Si l'auteur veut dire, par là, qu'il a utilisé un réactif constitué par 4o partie de sérum de cobaye + 60 parties d'eau physiologique, il faut reconnaître, de deux choses l'une : *a*) ou bien que le sérum de cobaye est bien mauvais, étant donnée sa faible richesse en alexine ; alors, il aurait dû être rejeté ; *b*) ou bien que la sensibilisatrice anti-mouton était inutilisable.

Les arguments de Bory n'entraînent nullement la conviction. Les conclusions de l'auteur dépassent les résultats fournis par l'expérience.

En résumé, la fixation de l'alexine et, par suite, le sérodiagnostic de la syphilis ne sauraient être ramenés à une simple augmentation de la teneur du sérum en globuline.

Fixation et modification des globulines. — La conception qui attribue un rôle fondamental à une modification des globulines est toute différente de l'hypothèse exposée ci-dessus. Les globulines modifiées, exaltant les propriétés fixatrices de l'antigène, se comporteraient donc comme une sensibilisatrice.

C'est, du moins, ce qui semblerait résulter des expériences de R. Bauer (1912). Ce fait n'aurait rien de surprenant, car on a toujours pensé que les anticorps, quels qu'ils soient, devaient être précipités en même temps que les globulines. La masse totale des globulines doit-elle être identifiée avec l'anticorps, ou bien celui-ci ne représente-t-il qu'une fraction de ce précipité ? C'est une question que nous ne pouvons résoudre dans l'état actuel des expériences ; cependant, la deuxième hypothèse paraît plus vraisemblable, pour des raisons que nous ne pouvons développer ici.

III

Divergences présumées entre la réaction de Bordet-Gengou et le séro-diagnostic de la syphilis

Ronchèse admet que : 1° « Le volume de sérum suspect n'a aucune influence sur l'intensité de la réaction de Bordet-Wassermann ».

Ainsi énoncée, cette proposition n'est pas très claire ; mais si l'auteur a voulu dire que la quantité de sérum suspect n'a aucune influence sur l'intensité de la réaction, il est en contradiction formelle avec l'expérience. Et s' « il suffit de faire la réaction par notre technique » (celle de Ronchèse) pour s'en rendre compte, celle-ci est, assurément, à rejeter définitivement.

Tout le monde pourra se convaincre de l'exactitude du fait que nous avançons. Il suffit, pour cela, de prendre un sérum syphilitique secondaire, non traité, dont on fera les dilutions aux :

1/5, — 1/10, — 1/20, — 1/40, etc.

Supposons que nous nous limitions aux quatre premières dilutions. Nous ferons quatre séries de systèmes.

Dans chaque série, une quantité constante *a* d'antigène sera additionnée d'une quantité toujours identique *b* des dilutions ci-dessus mentionnées.

A chaque système, nous ajouterons des doses croissantes d'alexine, ce que l'on peut exposer ainsi :

Première série

a (antigène) + b (sol. à 1/5)

Système A

Syst. : A+0,1 alexine ; A+0,2 alexine ; A+0,3 alexine, etc., etc.

Deuxième série

a (antigène + b (sol. à 1/10)

Système B

Syst. : B+0,1 alexine, etc. (comme en A).

Troisième série

a (antigène + b (sol. à 1/20)

Système C

Système C+doses croissantes d'alexine (comme en A et B).

Quatrième série

a antigène + b (sol. à 1/40)

Système D

Système D+doses croissantes d'alexine (comme en A, B, C).

On observera qu'en A, on fixe, par exemple, 12 fois la quantité quantité d'alexine nécessaire à l'hémolyse de l'unité de globules, et que le pouvoir fixateur décroit, avec les systèmes suivants, pour arriver en D qui ne fixera plus que 2 ou 3 unités.

Il est donc absolument erroné de prétendre que la quantité de sérum syphilitique n'a aucune influence sur l'intensité de la réaction.

Remarque importante : la fixation de l'alexine est une réaction limitée, et il ne faut pas s'attendre à trouver une

proportionnalité directe entre les dilutions au 1/5 et celles au 1/40.

2° « Un même volume de sérum positif peut détruire, en présence de la même dose d'antigène, les quantités les plus variables de complément, si la dose de complément change, sans que la masse d'albumines étrangères varie (Ronchèse).

Nous ne croyons pas faire perdre beaucoup de netteté à cette proposition, en l'exprimant sous la forme suivante :

La quantité d'alexine fixée par l'unité de complexe fixateur (*a* antigène + B sérum) croît avec la concentration du système en alexine. La concentration de l'alexine, dans le complexe fixateur, croît moins vite que la concentration dans le liquide, et finalement, elle tend souvent vers un état asymptotique. A ce moment, la concentration dans le complexe fixateur est, dans certaines limites, indépendante de la concentration dans le liquide.

Mais n'est-ce pas là la proposition formulée par Lasseur pour la fixation de l'alexine (voir pages 35 et 43), qu'il s'agisse de la réaction type de Bordet-Gengou ou du séro-diagnostic de la syphilis. Les arguments invoqués par Ronchèse ne sont donc pas conformes à la véritable nature des choses. Et en aucune façon, ils ne sauraient établir une différence profonde entre le mécanisme de la réaction de Bordet-Gengou, et celui du séro-diagnostic de la syphilis.

Fixation et destruction de l'alexine. — Quelques auteurs pensent que l'alexine est « détruite » dans la réaction de Wassermann. Autant dire que le vert mala-

chite est détruit, lorsqu'un écheveau de soie a décoloré une solution très légèrement teintée par cette substance chimique.

En matière de réaction de fixation, on constate la disparition des propriétés alexiques du système, rien de plus.

Encore faut-il reconnaître que, dans le plus grand nombre de cas, le pouvoir alexique a été amoindri et non pas anihilé (en vertu, précisément, de ce caractère limité de la réaction que nous venons de rappeler).

Tout au plus est-on autorisé à parler d'adsorption décomposante limitée.

L'hypothèse de la destruction de l'alexine a surtout été basée sur une autre vue de l'esprit, la présence de deux « chaînons » dans l'alexine. Or, si avec CO^2 on obtient déjà des résultats quelque peu discordants, la discordance devient la règle lorsque l'on étudie les résultats comparatifs de la précipitation des « globulines » par CO^2, SO^4 Mg, HCl, ou dialyse. Dans ces conditions, il y a lieu de n'admettre qu'avec les plus grandes réserves l'existence de deux constituants de l'alexine.

Abstraction faite, d'ailleurs, de cette objection préjudicielle, on peut affirmer, sans crainte d'être démenti, qu'aucune expérience cruciale n'affirme le caractère d'adsorption décomposante limitée, dans le séro-diagnostic de la syphilis.

IV

Théories physiques

Les théories chimiques voient, de jour en jour, diminuer le nombre de leurs partisans, tandis que des théories, dites physiques, paraissent recueillir de plus en plus de suffrages. La distinction entre théories chimiques et physiques, est d'ailleurs tout arbitraire. J. Duclaux n'a-t-il pas montré que l'adsorption peut réaliser le passage entre le phénomène physique et la réaction chimique ?

Disons cependant deux mots des nouvelles théories physiques simplifiées de sérologie.

Traube voulait ramener toute la coagulation des colloïdes à des variations de tension superficielle. Cette théorie a vécu, et aujourd'hui, tous les chimistes l'ont abandonnée. Cependant, l'an dernier, quelques sérologistes français s'efforçaient de ramener tout le séro-diagnostic de la syphilis à des variations de tension superficielle. Cette année, la charge électrique serait la dominante. Or, tous ceux que la question intéresse trouveront, dans les traités classiques de chimie physique, un exposé de la coagulation des colloïdes, et le lecteur pourra se rendre compte que la question est loin d'être aussi simple que le prétendent certains sérologistes.

En s'efforçant de ramener le séro-diagnostic de la syphilis à des phénomènes de précipitation, on rend compte du phénomène global, mais on ne cherche pas à en pré-

ciser les différentes phases. Le premier phénomène qui intervienne, c'est l'adsorption. Celle-ci est, le plus souvent, suivie de floculation, mais il ne s'agit pas d'un fait d'ordre général, et il peut y avoir adsorption sans floculation. Des causes multiples, extrêmement peu importantes, en apparence, peuvent s'opposer à la précipitation.

Fixation et « retard a l'Hématolyse ». — Pour Vernes (1920), la réaction de Bordet-Gengou « consiste à déterminer la nature d'une infection, par le retard que le sérum sanguin est susceptible d'apporter à l'hématolyse, en présence de l'agent de cette infection (antigène) ». Or, Lasseur ayant montré que la réaction de fixation étant une réaction limitée, — qu'il s'agisse de la réaction-type de Bordet-Gengou ou du séro-diagnostic de la syphilis, — cette constatation importante va nous permettre de donner une interprétation simple et rationnelle de nombreux faits difficilement explicables par les conceptions admises jusqu'alors. Nous allons, d'ailleurs, le démontrer.

Nous savons que, dans certain système :

(antigène + sensibilisatrice homologue + alexine) + globules rouges sensibilisés),

l'hémolyse, nulle après 30', peut être partielle ou totale après 60' ou 90' !

Ce fait semble confirmer, en première analyse, la proposition de Vernes. Mais, d'autre part, tous les sérologistes savent qu'il est possible de constituer des systèmes, ou l'hémolyse fait complètement défaut.

Pour ne citer que quelques exemples concrets qui viennent corroborer notre manière de voir, nous signalerons que nous observons ce phénomène avec des sérums de

syphilitiques secondaires non traités, même dilués au 1/10 ou au 1/20 ; avec des sérums purs de spécifiques tertiaires, et aussi avec des liquides céphalo-rachidiens de paralytiques généraux.

Comment donner une interprétation simple et rationnelle de ces faits ?

Nous savons que la fixation de l'alexine est une réaction limitée, à partir d'une certaine concentration. Au-dessous de cette concentration limite, il n'y a pas d'alexine libre, et par suite, l'hémolyse ne se produira pas, quel que soit le temps de contact entre les globules sensibilisés et le complexe fixateur. Par contre, au-dessus de la concentration limite, il y aura toujours une certaine quantité d'alexine libre. Or, d'après les données générales de la cinétique, la vitesse de l'hémolyse variera avec la quantité d'alexine libre. Par suite, l'hémolyse, nulle après 30', pourra être totale après un temps t, t_1, t_2, suivant la richesse du système en alexine.

Conception adoptée. — La conception que nous avons adoptée est basée sur les relations suivantes :

1° Relation entre la concentration de la sensibilisatrice syphilitique dans l'antigène et la concentration de la sensibilisatrice dans le liquide ;

2° Relation entre la concentration de l'alexine dans le complexe fixateur et la concentration de l'alexine dans le liquide.

L'étude de ces relations montre que la fixation de l'alexine, dans le séro-diagnostic de la syphilis, est un phénomène d'adsorption. Que, dans certains cas, l'absorption puisse intervenir, le fait est possible, mais c'est l'adsorption qui imprime son caractère à la réaction.

CHAPITRE V

Etude critique des techniques utilisées dans le séro-diagnostic de la syphilis

Techniques basées sur la fixation de l'alexine

Il ne suffit pas de mettre en évidence les modifications des humeurs sous l'influence de l'infection, il faut encore pouvoir en donner l'ordre de grandeur, en l'exprimant par un nombre. Nous reviendrons, plus loin, sur l'importance capitale de cette notion, mise en évidence par les belles recherches de Calmette et Massol sur la tuberculose. Mais, auparavant, nous devons, brièvement, passer en revue les différentes méthodes utilisées en sérologie.

Ces méthodes peuvent se diviser en deux groupes, A et B. Dans le groupe A, nous rangerons tous les procédés destinés à déceler les sensibilisatrices, et à révéler le pouvoir fixateur des antigènes. Dans le groupe B, nous réunirons les techniques qui se proposent la détermination de la richesse du sérum en anticorps, et l'évaluation du pouvoir fixateur de l'antigène.

Avec les premiers moyens d'action, nous ne pouvions sortir du cadre de l'analyse qualitative ; avec les seconds,

nous devons pouvoir aborder l'étude quantitative du phénomène de fixation, et déterminer ainsi directement, l'ordre de grandeur du pouvoir sensibilisant des humeurs.

Voyons maintenant dans quelles mesures les procédés décrits permettent d'atteindre les buts envisagés.

Analyse qualitative (Groupe A). — Les techniques du groupe A (1) peuvent se ramener aux deux schémas *a*) et *b*).

a) Variations de l'antigène, l'alexine et l'anticorps restant constants (Wassermann) ;

b) Variations de l'alexine, l'antigène et l'anticorps restant constants (Calmette et Massol).

Les techniques *b*) sont infiniment plus rationnelles que les méthodes *a*). Et il n'est pas exagéré de dire que les plus grands perfectionnements de la réaction de fixation de l'alexine ont été réalisés par Calmette et Massol. Cependant, les techniques *b*) doivent être complétées par le procédé *a*). Et, en effet, un même antigène offre avec des sérums différents des optima plus ou moins voisins, mais toujours nettement différents.

On est ainsi conduit à effectuer plusieurs séries d'expériences, dans lesquelles on fait varier, successivement, et l'alexine, et l'antigène, et l'anticorps.

Ce que nous résumerons en disant :

1° Variations de l'alexine par *a* d'antigène et *b* d'anticorps ;

---

(1) Il est bien évident que nous ne saurions considérer comme des méthodes distinctes les innombrables modifications proposées. On peut même poser en principe que chaque auteur a son protocole d'expériences, qui ne diffère d'ailleurs de celui du voisin que par des questions de détail, dont on retrouvera l'exposé dans les traités spéciaux.

2° Variations de l'alexine par xa d'antigène et b d'anticorps ;

3° Variations de l'alexine par a d'antigène et $\frac{b}{x}$ d'anticorps.

Analyse quantitative (Groupe B). — Les procédés, préconisés pour l'évaluation de la richesse d'un sérum en sensibilisatrice, répondent aux quatre schémas suivants : *c*, *d*, *e*, *f*.

c) Concentrations croissantes en alexine (Calmette et Massol) ;

d) Concentrations décroissantes (dilutions) en sérum à examiner (anticorps) (Nicolle, Rubinstein, etc.) :

e) Addition d'un complexe étranger (Ronchèse) ;

f) Quantités constantes d'alexine, d'antigène et d'anticorps. Evaluation de l'intensité de la réaction par la mesure de la quantité d'hémoglobine mise en liberté.

Nous allons, rapidement, examiner ces différents procédés d'estimation des modifications humorales.

Addition d'un complexe étranger. — Ronchèse caractérise « le potentiel spécifique d'un sérum syphilitique fortement positif, par le nombre maximum de volumes de sérum fortement positif que l'on peut obtenir, avec un volume de sérum syphilitique, par mélange du sérum syphilitique avec un sérum normal ». En fait, l'auteur voudrait exprimer par un nombre l'intensité des modifications humorales. Si telle est bien sa pensée, c'est à la détermination des « volumes de sérum fortement positif » que se ramène le problème.

Mais alors, pourquoi compliquer la question en pre-

nant, comme unité arbitraire, quelque chose d'aussi peu défini que « le volume de sérum fortement positif » ? Pourquoi ne pas traduire cette expression par un nombre, par un chiffre, ce qui serait infiniment plus précis ?

L'auteur s'efforce d'étayer sa conception par une critique, peu serrée d'ailleurs, des travaux de Noguchi, Rubinstein, etc. Ronchèse tire son argumentation d'une base qui ne nous paraît pas exacte. L'expérience montre, en effet, que l'intensité de la réaction n'est pas indépendante de la quantité de sérum suspect (syphilitique), sauf dans certaines régions de la courbe qui n'ont pas été, vraisemblablement étudiées par l'auteur (voir pages 42, 43 et 44).

L'auteur pense aussi avoir démontré « au cours de la réaction de Bordet-Wassermann, que l'intensité d'une réaction est indépendante de la quantité de sérum suspect, si celui-ci apporte son complément (2) ». L'expérience à laquelle l'auteur fait allusion est entachée d'erreur ; de même que l'hypothèse suivante est aussi peu vérifiée que vraisemblable : « Ce qui rend positif un sérum syphilitique, c'est un déséquilibre « existant entre deux éléments normaux antagonistes ».

Ne pensant pas à des phénomènes possibles d'adsorption, l'auteur ne prévoit pas la complication due à l'emploi d'excès de sérums humains, qu'ils soient syphilitiques ou non. Cependant, sans rappeler l'allure des courbes

---

(1) Ronchèse n'est donc pas fondé à dire que les méthodes de Nicolle, Noguchi, Rubinstein, sont basées sur « une considération théorique inexacte, à savoir que l'intensité d'une réaction est fonction du volume de sérum suspect ».

(2) Pour une réaction chimique, Ronchèse conviendra qu'elle ne suit guère la loi d'action de masse.

d'adsorption, les faits observés par Bordet, Streng, Moreschi, etc., montrent comment des réactions secondaires (pouvoir conglutinant de Bordet, soudure des chaînes de Moreschi), peuvent modifier l'allure de la réaction principale. Les nouveaux complexes, réalisés dans la réaction principale, pouvant, à leur tour, jouer le rôle d'adsorbant dans la réaction secondaire. Personne n'ignore le phénomène paradoxal. Et tout le monde a présent à la mémoire les travaux de S.-J. Zlatogoroff (1909) sur la réaction de Bordet-Gengou dans la fièvre typhoïde.

L'idée de Ronchèse pouvait être fertile en résultats si, au lieu de s'adresser à des produits aussi complexes que le sérum humain, l'auteur s'était adressé à des corps simples. Les travaux de Poggenpohl (1909) sur le rôle des électrolytes dans la fixation des sensibilisatrices, montrent ce qu'il y a de raisonnable dans l'hypothèse de Ronchèse.

D'ailleurs, l'auteur aurait certainement modifié sa technique s'il avait bien voulu se rendre compte que la fixation de l'alexine est une réaction limitée, et non une réaction totale.

Par contre, Ronchèse, Craig et de nombreux auteurs estiment que la réaction n'est spécifique qu'à partir d'une certaine limite. En d'autres termes, il faut qu'il y ait, au moins, une quantité q d'alexine fixée, pour que la réaction soit spécifique ; les sérums provenant d'individus atteints d'affections les plus diverses, permettant de fixer une quantité d'alexine inférieure à q. Cette conclusion, exacte d'ailleurs, est tout à fait inattendue de la part de Ronchèse, tandis qu'elle trouve une explication très simple dans la théorie de l'adsorption.

Concentrations croissantes d'alexine (Calmette et Massol). — Pour déterminer la richesse d'un sang en anticorps tuberculeux, Calmette et Massol ont indiqué une méthode qui peut parfaitement être utilisée pour la détermination des modifications humorales dans la syphilis. De tous les procédés décrits, celui du célèbre Sous-Directeur de l'Institut Pasteur est, incontestablement, le plus rationnel, puisqu'il permet, ainsi qu'on le pratique dans l'étude de l'adsorption, de faire varier la concentration de l'adsorbé (l'alexine). C'est donc une erreur grossière que de juger de la valeur de cette méthode, en disant qu'elle « comporte, comme première manipulation, le chauffage à 56° du sérum suspect, ce qui a pour objet de rendre inactifs les anticorps, dans 20 % des cas ».

Nous ne pouvons, sans sortir du cadre de ce travail, discuter ici l'action du chauffage sur les « anticorps ». Mais il est bien évident que la méthode de Calmette ne suppose pas, fatalement, le chauffage à 56°. Elle implique seulement l'emploi de quantités connues d'alexine. Les partisans des réactions avec sérums non chauffés peuvent donc employer cette méthode, sous la réserve de déterminer le pouvoir alexique du sérum humain utilisé.

Les autres arguments que l'on a voulu invoquer contre cette méthode ne supportent même pas un premier examen.

Cependant, du fait que la fixation de l'alexine est une réaction limitée à partir d'une certaine concentration, la technique de Calmette et Massol ne donne pas la quantité exacte d'alexine fixée. Il s'ensuit que l'hémolyse, dans la technique dont nous parlons comme dans celles de

Wassermann, Rubinstein, Vernes, etc., n'apparaît que lorsque la quantité d'alexine libre est égale à l'unité hémolytique. C'est ce que nous allons nous efforcer de préciser par des exemples.

Nous prendrons, comme unités, des valeurs connues de tous les sérologistes, de telle sorte qu'il ne puisse y avoir une confusion dans l'esprit du lecteur.

Considérons d'abord la suspension globulaire classique, à 5 %. Après sensibilisation par un sérum approprié, l'unité de volume, le centimère cube par exemple, exigera 0 cc. 15 ou 0 cc. 2 d'une solution de sérum de cobaye à 5 %.

Admettons qu'il faille 0 cc. 15 de la solution de sérum de cobaye pour déterminer l'hémolyse (totale évidemment) de l'unité de globules. Par conséquent, 0 cc. 0075 de sérum non dilué de cobaye constituera la dose minima d'alexine nécessaire à l'hémolyse. Par convention, nous la considérerons comme étant l'unité d'alexine.

Considérons maintenant un système constitué par

a d'antigène + *b* de sérum Σ second. non traité.

A cet ensemble, nous donnons le nom de complexe-fixateur. Ce peut être, même, sous certaines réserves, l'unité de complexe-fixateur. Etablissons maintenant l'expérience suivante :

q de complexe fixateur	+ 1	unité	d'alexine
—	+ 2	unités	—
—	+ 3	—	—
—	+ 4	—	—

Etc., etc.

A partir d'une certaine concentation en alexine (variable avec le système considéré, mais toujours très faible), la réaction paraît totale ; mais au-delà, la réaction est

limitée. Et à côté de l'alexine fixée subsiste, dans le système, de l'alexine libre. Cette quantité d'alexine libre augmente à mesure que croît la concentration initiale du système en alexine. Si bien qu'elle passe du 1/4 ou du 1/2 à l'unité, et à plusieurs unités d'alexine.

Tant que la quantité d'alexine libre sera inférieure à l'unité, elle ne traduira sa présence que par une hémolyse plus ou moins importante de l'unité de globules, qui peut d'ailleurs devenir totale si on augmente le temps de contact. Mais lorsque la quantité d'alexine libre est égale, ou supérieure à l'unité hémolytique, la mise en liberté de l'hémoglobine, dans ce système, pourra être aussi rapide, ou plus rapide, que dans les témoins : globules sensibilisés + alexine. (La vitesse de l'hémolyse est donc, dans certaines limites, fonction de la concentration en alexine.)

Par suite, l'hémolyse totale n'est pas synonyme de non-fixation de l'alexine. Il peut y avoir 10 ou 15 unités d'alexine fixée, et il y aura hémolyse totale.

En résumé, la technique de Calmette-Massol n'indique pas la quantité d'alexine que peut fixer un complexe-fixateur. Elle montre la quantité maxima d'alexine que peut fixer un système, pour une quantité donnée d'alexine libre (Lasseur).

Ce fait, en lui-même, ne serait pas un gros inconvénient en pratique sérologique, si toutefois, et c'est là le point capital, le rapport $\frac{\text{alexine libre}}{\text{alexine fixée}}$ variait, non seulement avec la concentration en alexine, mais aussi avec les complexes considérés. D'autre part, la quantité d'alexine fixée est fonction, mais non pas en proportion directe, de

la quantité de sensibilisatrice utilisée. Il s'ensuit que les nombres, fournis par cette technique, ne sont pas rigoureusement comparables.

Il n'en est pas moins vrai, nous tenons à le répéter, que la technique de Calmette et Massol a rendu, et est appelée encore à rendre de grands services aux sérologistes.

Concentrations décroissantes de sérum a examiner. — La détermination de la solution limite, pour laquelle un sérum permet encore la fixation d'une unité d'alexine, n'est pas sans inconvénient. Quoi que l'on puisse dire, la précision des mesures, en sérologie, n'est pas très grande, et, par suite, l'erreur relative peut devenir considérable, lorsque l'on opère avec d'aussi faibles quantités de corps actif.

Il peut paraître préférable de combiner les méthodes Calmette-Massol et des dilutions, en déterminant la dilution limite pour laquelle le complexe-fixateur peut encore fixer 2 ou 3 unités. Dans ce cas, l'erreur relative étant beaucoup plus faible, et ne risquant pas de déterminer des résultats trop erronés.

Malheureusement, du fait que la réaction est limitée, nous ne sommes pas autorisés à comparer les chiffres obtenus après dilution au 1/10, avec ceux obtenus au 1/40. Nous nous expliquons :

I. — Soit *a* d'antigène, auquel on ajoute *b* de sérum Σ dilué au 1/5.

II. — Soit *a* d'antigène, auquel on ajoute *b* de sérum Σ dilué au 1/20.

Aux deux systèmes ajoutons des doses croissantes d'alexine. Si le second système fixe 8 unités à l'échelle

de Calmette-Massol, le premier ne fixera pas $8 \times 4 = 32$ unités, ainsi qu'on pourrait le croire en première analyse. Ce fait est toujours la conséquence du caractère limité de la réaction. Bien avant que 32 unités ne soient fixées, la quantité d'alexine libre sera égale ou supérieure à l'unité, et par suite l'hémolyse sera totale.

On obtiendrait de meilleurs résultats avec une méthode basée sur le principe suivant : mettre les complexes-fixateurs en présence d'une quantité déterminée d'alexine, quantité égale à plusieurs unités hémolytiques. Après un temps de contact convenable, déterminer la quantité d'alexine fixée par titrage de l'alexine libre. Malheureusement, une difficulté se présente immédiatement : l'allure du phénomène n'est pas la même aux faibles et aux fortes concentrations. Or, une même dose d'alexine pourra jouer le rôle de solution forte ou faible, suivant les complexes envisagés.

Il ne reste donc plus que l'établissement des courbes de fixation.

Technique de Vernes

Au premier abord, il peut paraître difficile de comparer la technique de Vernes avec celles des autres sérologistes. En réalité, il n'en est rien. Il n'y a, comme différence, qu'une question de terminologie, ainsi que l'on peut s'en rendre compte par l'examen du tableau suivant :

	Réactions dites de Wassermann	Réaction dite de Vernes
Antigène.	Extrait alcoolique de foie hérédo-Σ en extraits obtenus par action seule ou combinée d'alcool, éther, acétone, sur : cœur de cobaye, de veau, de bœuf, etc.	Extrait de cœur de cheval par action successive du perchlorure d'éthylène et de l'alcool.
Anticorps.	Sérum Σ chauffé ou non.	Sérum Σ chauffé.
Alexine.	Sérum de cobaye (parfois sérum humain).	Sérum de porc.
Sensibilisatrice hémolytique.	Sensibilisatrice de sérum préparé : sérum de lapin, de cheval, etc., préparé aux hématies de mouton, d'homme, de bœuf, etc.	Sensibilisatrice naturelle existant normalement, dans le sang de porc, pour les hématies de mouton.
Globules.	Hématies de mouton, homme, bœuf, etc.	Hématies de mouton.
Interprétation des résultats.	*a*) Présence ou absence d'hémolyse. *b*) Estimation de la quantité d'hémoglobine mise en liberté.	Estimation de la quantité d'hémoglobine mise en liberté, par comparaison avec une échelle-étalon.

La présence de sensibilisatrice hémolytique, pour les globules de mouton, dans le sérum de porc, a été étudiée tout particulièrement par Th. Madsen et T. Watabiki (1915).

La « nouvelle » méthode de Vernes ne diffère donc de celle qu'il a décrite en 1913 que par les deux faits suivants :

1° Substitution d'un extrait de cœur de cheval à des extraits désignés comme antigène XXX, antigène T II,

qu'une annotation permet de considérer comme des extraits de foie ou de cœur (1) ;

2° En 1913, Vernes utilisait le sérum de cobaye comme source d'alexine, et un sérum préparé (lapin anti-mouton), comme sensibilisatrice hémolytique, le dosage des sérums étant effectué avec soin. Actuellement, l'auteur ne s'inquiète plus de la proportion relative de l'alexine et de la sensibilisatrice. Il détermine la quantité de sérum de porc capable de réaliser l'hémolyse de son unité de globules, se traduisant par la teinte H_8 de son échelle.

En 1913, la cracatéristique du procédé de Vernes était l'emploi de quantités considérables d'alexine pour obtenir l'hémolyse de son unité de globules. Nous savons, en effet, à quoi correspond 0,1 d'une suspension de globules au 1/3. Or, l'auteur pense que le « complément » (sérum frais de cobaye) possède, au contraire, un pouvoir assez régulier, s'il provient d'un cobaye mâle fraîchement tué, pour que l'on puisse, après contrôle, l'employer à dose presque fixe, dont la moyenne=0,1 de sérum frais de cobaye, dilué à 40 %. De ce fait, l'auteur devait employer des sérums hémolytiques peu actifs, donc à concentration élevée, ce qui explique que le tube H0 de son échelle, doit être légèrement coloré, alors que dans les méthodes utilisant des sérums actifs (et bien entendu non laqués), le système est incolore.

La technique au sang de porc présente les mêmes défauts.

L'emploi d'une échelle colorimétrique permet de réduire

(1) Il est à remarquer qu'un perfectionnement très intéressant a été apporté par l'auteur dans la préparation des suspensions aqueuses C'est un point sur lequel nous avons longuement insisté, ce qui nous dispense de revenir sur ce sujet.

à 1 ou 2 les tubes antigène + sérum suspect + alexine, mais, par contre, il oblige à faire des lectures au colorimètre (1) avec un spectrophotomètre, ce qui n'est pas sans compliquer la technique. Car la comparaison des teintes obtenues avec celles de tubes-étalons comporte un coefficient personnel énorme. Et il ne saurait être question de baser une réaction positive ou négative sur la coloration un peu plus ou un peu moins intense d'un tube, par comparaison avec celle du tube-étalon. Il est indiscutable que le coefficient personnel n'aura plus à intervenir, lorsque l'opérateur n'aura plus qu'à choisir entre des tubes rigoureusement incolores et des tubes colorés. C'est à cette dernière méthode que nous donnons la préférence.

Enfin, d'après ses graphiques, il semble que Vernes ne puisse définir l'importance des modifications humorales que par les nombres

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8.

Entre le syphilitique secondaire traité, et le syphilitique secondaire non traité, l'intensité des modifications varie dans le rapport de 1 à 8.

Nous ne voulons pas dire qu'avec huit nombres, il ne soit pas possible d'établir une gamme d'intensités. Mais, pour pouvoir établir une comparaison avec les différentes humeurs : sangs de syphilitiques secondaires récents ou anciens, neufs ou traités, de syphilitiques tertiaires — liquides céphalo-rachidiens — il est plus commode d'avoir une échelle plus étendue, permettant de mieux mettre

(1) Avec les colorimètres utilisés, les lectures ne sont commodes qu'autant que l'on compare des solutions ayant rigoureusement la même nuance.

en relier l'influence du traitement sur les différents sérums. Mais ce n'est là, somme toute, qu'une question de détail.

Un perfectionnement d'une grande importance a été réalisé par Vernes : c'est la préparation des suspensions aqueuses d'extraits d'organes. Quant à son granulifère, nous lui préférons, et de beaucoup, l'extrait de foie hérédo-syphilitique préparé dans des conditions déterminées.

De même, l'emploi de sensibilisatrice très active permet d'éviter les complications dues à l'apport d'un excès de sérum de porc, ainsi que cela a été réalisé dans la technique de Vernes.

Dans la technique de Vernes, comme dans toutes les autres techniques que nous avons étudiées, il y a fixation de l'alexine. Dans celle du savant Directeur de l'Institut prophylactique de Paris, l'alexine, fournie par le sérum de porc, est fixée par l'antigène (=granulifère=péréthynol). Si l'alexine est fixée, on n'observera pas d'hémolyse lorsqu'on ajoutera les globules au système, qui, dans le cas particulier, renferme déjà la sensibilisation hémolytique. Si la fixation de l'alexine n'a pas eu lieu, les globules seront détruits, et l'hémoglobine sera diffusée.

Quant à la « floculation », c'est un phénomène secondaire et parfaitement accessoire dans la technique de Vernes. L'antigène fixe d'abord la substance x du sérum syphilitique ; cette fixation est très rapide ; elle peut se traduire ou non par la floculation après un temps t. Puis le complexe sensibilisé fixe l'alexine.

Qu'il y ait ou non *floculation*, le fait, en lui-même, n'a aucune importance, puisqu'il s'agit de mettre en évidence la fixation de l'alexine à l'aide de globules de mouton. Il

n'y a aucune importance à ce qu'un excès de sérum de porc (et il y a bien excès puisqu'on ramène le volume de sérum de porc à 0 cc. 2) modifie l'allure de la floculation. C'est un fait que les travaux de Bordet, Streng, Ehrlich, Sachs, Lucas, Fitzgerald et Scherer, Gay, Pfeiler et Weber, Bail, Eiserberg, Gengou, Marchi, etc., ont surabondamment prouvé par l'étude de la conglutination et du pouvoir auxilytique. Mais il s'agit là de complications de la réaction principale (fixation de l'alexine) par des réactions d'adsorption secondaires et consécutives.

CHAPITRE VI

Réactions de précipitation

(floculation - coagulation)

La réaction de fixation de l'alexine n'est pas, comme on pourrait le croire, une réaction délicate et capricieuse. Elle exige simplement l'emploi de réactifs rigoureusement titrés ; ce qui lui constitue un point de contact avec les réactions chimiques ordinaires.

Cependant, cette rigueur dans la méthode limite, dans une certaine mesure, son extension dans les laboratoires de cliniques, où le nombre des questions étudiées ne permet pas de consacrer, à chacune d'elles, un temps très long. Il serait donc pratique de substituer à la réaction de fixation une méthode plus simple basée sur la précipitation.

De nombreuses tentatives ont été faites dans ce but. Nous ne mentionnerons que les principales, par ordre chronologique. Disons tout de suite qu'en dehors de quelques réactions chimiques, elles sont presque toutes basées sur la précipitation des globulines par des procédés divers.

Klausner (1907) ajoute au sérum étudié une certaine quantité d'eau distillée. La précipitation se fait au bout d'un temps variable. Si elle est précoce (moins de 12 heures), il s'agit d'un sérum syphilitique.

Porgès (1909) obtient une diminution de la tension superficielle du sérum par l'addition d'une solution de glycochocolate de soude ou de lécithine. Dans le cas de syphilis, la précipitation est rapide et forte.

La réaction de Meinicke (1917) est basée sur la formation d'un précipité, par mélange avec le sérum d'un extrait alcoolique d'organe. Ce précipité, soluble dans l'eau salée, si le malade est sain, devient insoluble en cas de syphilis.

Brück (1917) précipite simplement les albumines par l'acide nitrique, et compare le précipité à des étalons. Les sérums syphilitiques donnent une floculation plus intense que les autres ; en outre, le précipité formé est insoluble dans l'eau distillée s'il s'agit de syphilis. Il se redissout dans le cas contraire.

Hirschfeld-Klinger (1917), Freund (1918) pensent que les sérums syphilitiques diminuent le pouvoir coagulant (thrombokinétique) des organes. Leur méthode consiste en une série d'études comparatives assez compliquées.

Dans la technique de Sachs-Georgi (1918-1919), on obtient la floculation par addition, au sérum, d'un extrait d'organe cholestériné. La floculation est étudiée ensuite à l'agglutinoscope.

Comme procédé d'une extrême simplicité se place ici la tentative de Gaté et Papacostas (1920). Le sérum étudié est additionné de deux gouttes de formol du commerce. La coagulation, survenue au bout de 24 heures, indiquerait la syphilis, alors qu'un sérum doit rester fluide. Au dire des auteurs eux-mêmes, ce procédé ne serait fidèle que dans 85 % des cas.

En général, ces différentes réactions de précipitation n'ont connu qu'un succès éphémère. Seule, une des der-

nières venues : la réaction de Sachs-Georgi, rallie encore un certain nombre de suffrages, surtout à l'étranger. Toutefois, on ne saurait affirmer qu'elle donne des résultats aussi constants que la fixation de l'alexine.

On avait fondé, sur ces méthodes de diagnostic, les plus grandes espérances. Malgré les désillusions et les déceptions qui ont suivi les expériences, nous croyons que la solution n'est pas impossible par cette voie. Tout se ramène au choix judicieux du réactif, et du mode d'évaluation de l'intensité de l'opalescence. Actuellement, cette mesure ne présente aucune difficulté technique. Quant au choix du réactif révélateur des modifications humorales, il fera l'objet de communications ultérieures.

Les réactions de ce genre ont le gros avantage de supprimer le couple hémolytique ; elles exigent une manipulation moins minutieuse, et diminuent le nombre de ces mesures si fastidieuses dans la réaction de Wassermann. Cet avantage disparaît, toutefois, lorsqu'il s'agit d'examens « en série » comme cela se produit régulièrement dans les laboratoires de cliniques. La durée des opérations est alors à peu près aussi longue avec les premiers procédés qu'avec les seconds.

Nous ne nous sommes pas proposé d'ailleurs une étude approfondie des réactions de précipitation. C'est la fixation de l'alexine qui est l'objet de notre travail et de nos expériences. Elle nous a d'ailleurs donné des résultats dont nous allons discuter la nature et la valeur.

CHAPITRE VII

Pouvoir fixateur de l'antigène

Fixation de l'alexine en l'absence de sensibilisatrice (Pouvoir anticomplémentaire des auteurs). — Nous avons ramené la fixation de l'alexine à des phénomènes d'adsorption. Or, nous savons que l'adsorption a lieu chaque fois qu'une substance dissoute se trouve en présence d'un solide, lui offrant une surface de contact suffisante. Par suite, il faut s'attendre à ce que des corps microbiens, des extraits d'organes, des liquides humoraux, des corps organiques à molécules complexes, etc., puissent s'opposer à l'hémolyse de l'unité de globules par l'unité d'alexine, dans l'unité de temps. C'est à cette particularité des complexes utilisés comme antigènes qu'on a donné le nom de pouvoir anticomplémentaire, que l'on oppose au pouvoir fixateur.

On reconnaissait donc deux propriétés distinctes aux antigènes : le pouvoir anticomplémentaire et le pouvoir fixateur. Cette distinction n'est pas fondée.

Il ne s'agit pas, en effet, de deux propriétés différentes du même complexe, mais d'un seul et même pouvoir se

manifestant, avec des intensités différentes, suivant que l'antigène a été, ou non, sensibilisé.

L'intensité du pouvoir fixateur, en l'absence de sensibilisatrice, est extrêmement variable. Souvent il n'est pas, ou à peine sensible, à l'échelle des observations des sérologistes (extraits de foie hérédo-syphilitique, antigène de Bordet). D'autres fois, l'unité d'antigène fixe 1/4 ou 1/2 (extraits de foie hérédo-Σ, antigène de Noguchi), parfois 1 ou 2 (antigène Desmoulières) unités d'alexine.

Une question se pose immédiatement à l'esprit. Doit-on utiliser, dans le séro-diagnostic de la syphilis, des antigènes offrant un pouvoir « anticomplémentaire » sensible à la méthode utilisée ? Depuis quelque temps, on avait résolu cette question par l'affirmative, et on pensait que

$$\text{Alexine fixée (par antigène sensibilisé)} - \left(\text{alexine fixée (par antigène seul)} + \text{alexine fixée (par sérum seul)} \right) =$$

alexine fixée en fonction de la sensibilisatrice.

Or, pour des raisons théoriques qu'il serait trop long d'examiner ici, cette égalité n'est pas justifiée.

Et on peut poser en principe, que les antigènes utilisés dans le séro-diagnostic de la syphilis ne doivent pas modifier, d'une façon apparente, la marche de l'hémolyse de l'unité de globules en l'unité de temps par l'unité d'alexine.

Fixation en présence de sensibilisatrices (Pouvoir fixateur des auteurs). — Le plus souvent, le pouvoir fixateur d'un antigène est déterminé de la façon suivante : par dilution, on amène l'antigène à une concentration telle que son pouvoir anticomplémentaire soit peu sensible. On distribue, dans une série de tubes, une quantité convenable d'antigène (unité arbitraire). Dans un certain

nombre de ces tubes, on ajoute du sérum non syphilitique, et dans les autres, du sérum provenant d'un syphilitique secondaire non traité. Tout antigène donnant une réaction négative avec le sérum normal, et une réaction positive avec le sérum spécifique, est considéré comme pouvant être utilisé. En se limitant à cette seule épreuve, le nombre des antigènes que l'on peut utiliser dans le séro-diagnostic de la syphilis est considérable.

Lorsqu'on utilise, non plus du sérum syphilitique pur, mais du sérum dilué au 1/20, au 1/40, au 1/50, etc., on s'aperçoit rapidement que tous les antigènes ne se comportent pas de la même façon. Les uns permettent de fixer de 6 à 8 unités d'alexine avec un sérum syphilitique dilué au 1/20 par exemple, tandis qu'avec d'autres antigènes, la quantité d'alexine fixée ne dépasse pas 1 ou 2 unités avec la dilution au 1/10 de ce même sérum. Ou encore, certains antigènes permettraient de fixer encore 2 unités avec le sérum dilué au 1/50, tandis qu'un grand nombre ne dépasseraient pas 2 unités avec le même sérum dilué au 1/10.

En d'autres termes, le pouvoir fixateur des antigènes, et, par suite, leur limite de sensibilité dans la recherche des modifications humorales, est donc très variable.

Or, c'est dans les cas de sérums peu riches en sensibilisatrice, que le séro-diagnostic rend le plus de services à la clinique. Par suite, on a donc intérêt à utiliser des antigènes de plus en plus sensibles.

Afin de démontrer l'importance de cette sensibilité poussée à son maximum, nous citerons l'exemple suivant :

Deux extraits de foie hérédo-syphilitiques, A et B, mis en présence d'un sérum de Σ_2 non traité, se comportent

de la façon suivante, à l'échelle de Calmette-Massol (1) :

L'antigène A fixe 8 unités d'alexine ;
— B fixe 6 unités.

Au premier abord, ces pouvoirs fixateurs peuvent paraître bien voisins. Or, ces deux antigènes donnent des résultats fort différents dans la pratique sérologique. Le premier permet la fixation de 3 unités d'alexine, avec des sérums provenant de Σ anciennes (8 et 20 ans), ayant reçu 3 ou 4 traitements — tandis que le second ne permet la fixation que de 0,75 unités. Le premier donnerait donc, avec les méthodes sérologiques usuelles, des réactions indiscutablement positives, tandis que le second ne fournirait que des réactions douteuses.

Nous avons étudié comparativement le pouvoir fixateur de toute une série d'extraits d'organes ou d'humeurs. Nous n'indiquerons, dans le tableau ci-dessous, que les résultats les plus probants.

---

(1) Nous indiquons les chiffres trouvés à l'échelle de Calmette-Massol pour laisser des points de repère au lecteur. En fait, dans notre étude, les antigènes ont été titrés par des procédés spéciaux que nous ne nous croyons pas autorisé à décrire, leur auteur ne les ayant pas encore publiés.

Alexine fixée par l'unité d'antigène
en présence de sérum de Σ_2 non traitée, diluée au 1/20

DÉSIGNATION DES ANTIGÈNES	ORIGINE	Alexine exprimée en unités hémolytiques
	I	
1. Antigène étalon (foie hérédo).	préparé au laboratoire de Nancy	8
2. — de Noguchi.	B.	7
3. — de Bordet et Ruelens.	I. P. de B.	6
4. — de Lesser.	M.	6
5. — D. smoulières.	C.	3 5
6. Extrait de sang de Σ non traité.	laboratoire de Nancy.	6
	II	
7. Extraits de foie hérédo-Σ I	P.	8
— II.	P.	6
— III	D.	6
— IV	D.	7
— V	B.	5
	III	
8. Extrait de foie hérédo-Σ VI		5
9. Extrait VI additionné de cholestérine.		6

Remarque. — Pour chaque antigène, les essais ont été multiples, et on ne saurait objecter que les quantités d'antigènes utilisées n'étaient pas convenables. De même, nous n'avons pas figuré les nombres obtenus avec les produits de notre préparation, et nous n'avons mentionné que les valeurs obtenues avec des produits provenant de laboratoires s'étant acquis une réputation dans la préparation de tel ou tel antigène.

L'examen du tableau I montre que l'extrait de foie hérédo-syphilitique, convenablement préparé, possède les propriétés fixatrices les plus élevées.

L'antigène de Noguchi jouit de propriétés fixatrices assez voisines, mais son pouvoir anticomplémentaire est plus élevé.

Deux antigènes se distinguent surtout des autres : celui de Bordet et Ruelens par son pouvoir anticomplémentaire faible, et celui de Desmoulières par son pouvoir fixateur peu élevé. La fixation, avant sensibilisation, atteint 2 et ne dépasse pas 3,5 après action du sérum syphilitique. A ce titre, cet antigène doit être rejeté.

On observe des faits du même ordre lorsque l'on ajoute de la cholestérine à des extraits de foie de faible pouvoir fixateur. La quantité d'alexine fixée après addition de cholestérine est bien un peu plus élevée, mais le pouvoir anticomplémentaire passe de 0,25 à 1,5 ou 2. Enfin, lorsque l'on utilise ces antigènes cholestérinés dans la pratique sérologique, on s'expose aux déceptions qu'il nous a été donné de connaître. Sur 1.000 réactions positives aux extraits cholestérinés, nous avons eu 33 cas où la syphilis n'a jamais pu être mise en évidence (interrogatoire, antécédents, stigmates, influence nulle du traitement sur les lésions présentées par le malade). Et, de ce fait, nous estimons que l'extrait cholestériné peut déceler la syphilis même où elle n'existe pas. Remarquons en passant ce fait sur lequel nous aurons l'occasion de revenir et nous étendre : l'antigène, dont nous nous servons au laboratoire, ne nous a jamais donné de réactions positives, chez des gens indemnes de syphilis.

Considérons maintenant l'antigène à un autre point de vue.

Soit deux antigènes, A et B. Après addition de sérum syphilitique et d'alexine, on obtient deux systèmes, où l'hémolyse fait défaut pour des doses de 6 unités d'alexine,

mais où l'hémolyse est totale pour 7 unités. Les deux antigènes paraissent donc identiques. Cependant, si on examine le système après 20', 30', 45', 60' de séjour à l'étuve à 37°, on constate que l'allure du phénomène varie, suivant que l'on s'adresse à l'antigène A ou à l'antigène B. Par exemple, après 45', les tubes à antigène A offrent un culot de globules surmonté d'un liquide rigoureusement incolore. Alors que dans les systèmes à antigène B, un ou plusieurs tubes présentent une hémolyse partielle. Ce fait s'explique par le caractère limité de la réaction ; dans les deux cas, la quantité d'alexine libre n'est pas la même. Les deux antigènes ne sont donc pas identiques, et c'est à l'antigène A que l'on doit donner la préférence.

Dans la pratique sérologique, un antigène sera d'autant plus sensible qu'il fixera, après sensibilisation, une plus grande quantité d'alexine. Ce qui se traduira, dans la technique de Calmette-Massol, par un nombre élevé d'unités d'alexine fixées, et par l'absence d'hémolyse, même après un séjour prolongé à l'étuve du système :

(antigène + sérum Σ + alexine) + (globules rouges sensibilisés).

CHAPITRE VIII

La méthode quantitative

Sa valeur. Sa nécessité

Pour certains sérologistes, le séro-diagnostic de la syphilis est une réaction spécifique, en ce sens qu'elle ne donne des réactions positives qu'avec des sérums provenant d'individus sûrement syphilitiques. Pour d'autres auteurs, au contraire, la réaction est dénuée de tout intérêt pratique, puisqu'elle donne des résultats positifs avec les sérums de malades atteints d'affections les plus disparates, aussi bien qu'avec les sérums spécifiques.

Tout d'abord, il n'y aurait rien de surprenant à ce que le sérum, provenant d'organismes envahis par des germes voisins du tréponème, puisse permettre aux extraits d'organes de fixer une certaine quantité d'alexine.

Nous savons, en effet, qu'un même sérum peut renfermer des sensibilisatrices et des cosensibilisatrices. Les exemples de ce genre sont classiques. Cependant, il n'est peut-être pas superflu d'insister sur ce point, qui ne paraît guère avoir retenu l'attention des sérologistes.

Le sang d'un animal préparé avec le bacille typhique agglutine les bacilles typhiques et paratyphiques A et B. Mais il ne détermine pas ce phénomène, dans tous les

cas, avec la même intensité. Les taux d'agglutination peuvent varier, par exemple, dans le rapport de 1 à 50. On observe des faits analogues avec les bacilles dysentériques, les différents types de méningocoques, le méningocoque et les germes similaires et même le gonocoque, etc.

Le sérum humain agglutine souvent les bacilles typhiques, paratyphiques, les colibacilles, le bacille de Flexner, le micrococcus melitensis.

Il y a plus. Une infection ultérieure, d'une nature quelconque (Verney, 1902, Bieling 1919), peut réveiller la présence d'une agglutinine qui semblait avoir disparu. Enfin, une simple injection d'hétol (Dieudonné 1898), peut faire réapparaître dans l'organisme des agglutinines spécifiques, dont la disparition remontait à une date assez éloignée.

Ce que nous devons de dire des agglutinines s'applique aussi aux sensibilisatrices. Et si nous nous sommes étendu plus particulièrement sur les premières, c'est que, du fait de leur simplicité expérimentale, les réactions d'agglutination ont fait l'objet de recherches infiniment plus variées que la fixation de l'alexine : Par suite, la littérature ayant trait à l'agglutination est plus riche en anomalies que l'histoire des sensibilisatrices.

Cependant, malgré toutes ces anomalies, il n'est venu à l'idée de personne de mettre en doute la spécificité de l'agglutinine, et de contester les services que cette réaction peut rendre dans le diagnostic de nombreuses infections. Tout au plus s'est-on efforcé de mettre en garde contre les causes d'erreurs.

Dans le séro-diagnostic des dysenteries bacillaires, Dopter et Sacquépée (1921) attirent l'attention sur les causes d'erreur de technique. Pour ces auteurs, « c'est faute de

se conformer à ces règles élémentaires que l'on compromet, finalement, la valeur de telles épreuves, dont tous les détails techniques doivent être exécutés avec la plus grande rigueur ». Or, lorsqu'il s'agit de la « critique sur la valeur de la réaction » (séro-diagnostic de la syphilis), Dopter et Sacquépée ne font plus intervenir la notion de causes d'erreurs possibles ; et ils se contentent de baser leurs critiques sur les arguments trouvés dans la littérature sérologique. Cela tient, vraisemblablement, à ce que l'agglutination des bacilles dysentériques leur est plus familière que la fixation de l'alexine.

Théoriquement, rien ne s'oppose à l'obtention de réactions positives avec les sérums provenant d'organismes infectés respectivement par les agents de la syphilis et du Pian. Les deux germes sont tellement voisins, que l'existence de cosensibilisatrices n'est pas impossible. Mais, par contre, nous ramenons à des erreurs de technique ou d'interprétation toutes les réactions de Wassermann positives obtenues avec les sérums d'individus non syphilitiques, mais atteints de paludisme, lèpre, angine de Vincent, pneumonie, cancer, etc. Et ceux qui prétendent que le séro-diagnostic de la syphilis trompe une fois sur deux ou trois, ne doivent s'en prendre qu'à eux-mêmes et non à la réaction.

Il y a faute de technique :

1° Lorsqu'on utilise des solutions mal titrées ou des produits trop peu actifs ;

2° Lorsque l'on mesure de trop faibles quantités de solution.

On commet une grossière erreur d'expérience chaque fois que l'on opère avec des sérums « anticomplémen-

taires », sans utiliser les témoins avec dose croissante d'alexine.

Avec Landsteiner, Müller, Poetzel, Bordet (1921) pense « que certains constituants du sérum luétique, se trouvant vraisemblablement en un état d'équilibre particulièrement instable, manifestent une tendance assez prononcée aux phénomènes d'adsorption ». Ce qui se traduirait par l'absorption de l'alexine par le sérum syphilitique, en l'absence de lipoïdes.

Ce pouvoir fixateur serait faible. Mais on commettrait une erreur grave d'interprétation en faisant, de cette propriété, l'apanage exclusif du sérum syphilitique. On l'observe au moins aussi souvent, sinon plus, dans les sérums de malades non syphilitiques, mais atteints de tuberculose, cancer, dermatoses diverses ; dans les sérums des fébricitants et des intoxiqués, en général ; dans les sérums des animaux préparés avec des corps microbiens.

Il y a plus. Le pouvoir « anticomplémentaire » observé dans ces différentes infections est infiniment supérieur à celui que l'on observe au cours de la syphilis.

En somme, la fixation d'une faible quantité d'alexine par une solution colloïdale n'est donc pas un cas exceptionnel limité au seul sérum syphilitique. Mais nous avons vu la faculté que possède un antigène quelconque, de fixer l'alexine en l'absence de sensibilisatrice. Il faut donc s'attendre à ce que cet antigène puisse, en présence de certains sérums hétérologues, fixer une quantité d'alexine supérieure à celle qu'il peut adsorber en l'absence de ces derniers.

Quoi qu'il en soit, la quantité d'alexine fixée dans ces deux exemples (antigène seul ou antigène + sérum hétérologue) sera faible. Elle correspondra aux réactions dou-

teuses ou faiblement positives des auteurs. Il y a donc une quantité minima d'alexine fixée, au-dessous de laquelle il est impossible d'attribuer la fixation à telle ou telle sensibilisatrice. Ce que l'on traduira en disant : la réaction n'est spécifique qu'à partir d'une certaine limite.

Mais les adversaires du séro-diagnostic de la syphilis ne seraient pas en droit d'invoquer cet argument en faveur de leur thèse. C'est qu'en effet, la spécificité des réactions anticorps, quelles qu'elles soient, est d'ordre quantitatif et non d'ordre qualitatif.

Toute la difficulté consiste à préciser la limite au-dessous de laquelle la fixation de l'alexine, par un antigène convenablement choisi, ne s'observe qu'avec les sérums syphilitiques. Et il ne s'agit pas ici d'une simple vue de l'esprit. Nous basons cette affirmation non seulement sur les 28 observations que nous publions, et dans lesquelles nous faisons une étude quantitative minutieuse et précise, mais sur l'expérience de plusieurs centaines de Wassermann. L'erreur possible (cas où la syphilis n'a pu être établie par d'autres moyens et où le traitement est resté sans effet sur l'affection étudiée) serait à peine de 0,5 %.

Or, une réaction qui donne une possibilité d'erreur de cette ordre de grandeur n'offre pas de prise à la critique, croyons-nous. Tout comme le chimiste, le sérologiste est soumis à la possibilité d'une erreur matérielle tout à fait compréhensible lorsqu'il s'agit d'études en série, avec des échelles numérotées.

La détermination de la quantité d'alexine fixée par l'unité arbitraire le complexe fixateur (antigène + sérum Σ), nous apparaît donc déjà comme une nécessité dans l'établissement des réactions + et —.

Mais il y a plus. Le clinicien a intérêt, à des titres

divers, à être renseigné sur l'intensité de la réaction. C'est ce que nous nous efforcerons d'établir, en tirant des observations que nous allons maintenant publier, des enseignements utiles à la clinique et à la thérapeutique.

OBSERVATIONS

Pour la commodité de l'étude, nous classons nos observations en : syphilis secondaires, tertiaires et parasyphilis. Au point de vue clinique, cette distinction n'est pas absolument justifiée : ne voit-on pas quelquefois, en effet, des syphilitiques tertiaires présenter des accidents du type morphologique secondaire : plaques muqueuses, condylomes génitaux ou anaux.

Mais c'est surtout une étude de sérologie que nous nous sommes proposé ; et, à ce titre, nous avons remarqué que, par l'étude quantitative des modifications humorales, on pouvait faire entrer les cas de syphilis dans deux cadres distincts :

1° Syphilis récentes, non traitées, avec réactions humorales très accentuées ;

2° Syphilis anciennes, peu ou point traitées, où les modifications des humeurs se sont atténuées.

Une exception doit être faite en ce qui concerne les parasyphilis, la P. G. spécialement, où le pouvoir sensibilisant des sérums reste longtemps très élevé. C'est à ce titre qu'elle fera l'objet d'un paragraphe spécial.

Nous avons cru bon d'abréger nos descriptions cliniques, celles-ci ayant surtout pour but d'établir, d'une façon incontestable, la syphilis chez les malades étudiés.

Nous nous réservons, toutefois, d'en tirer les enseignements qui nous paraîtront utiles à la clinique et à la thérapeutique.

Nous regrettons vivement n'avoir pu faire des études « en série » du liquide céphalo-rachidien, chez le même malade. Il aurait été d'un gros intérêt de connaître l'influence du traitement sur la constitution de ce liquide, spécialement chez les paralytiques généraux. Mais, s'il est quelquefois difficile de se livrer à des examens répétés du sang chez le même malade, à plus forte raison devient-il compliqué de pratiquer sur lui, à plusieurs reprises et à des intervalles rapprochés, la ponction lombaire, celle-ci étant considérée par les malades et leur famille comme une opération douloureuse, dont les suites sont souvent désagréables et pénibles.

Nos graphiques sont établis de la façon suivante :

En ordonnée, nous portons la fixation des unités hémolytiques ; en abscisse, les examens du sang dans leurs rapports avec le traitement pratiqué.

Deux remarques sont ici nécessaires. En abcisse, on observera que les espaces laissés entre les piqûres de novarsenobenzol ne sont pas égaux entre eux. Ce fait est dû à ce que nous pratiquons les injections des petites doses (0,15, 0,30, 0,45) à des intervalles de quelques jours seulement ,alors que la période est d'une semaine entre deux doses fortes (0,75, 0,90). L'intervalle laissé entre 0,75 et 0,90 marquera donc la durée d'une semaine.

En ordonnée, notre échelle d'unités hémolytiques est variable suivant qu'il s'agit de syphilis récentes ou de syphilis anciennes, à cause des grosses différences du taux de la fixation dans ces deux espèces. Il s'ensuit que l'im-

portance de la chute du pouvoir sensibilisant est commandée non point par les dimensions générales du graphique, mais par la valeur des chiffres portés en ordonnée. L'examen attentif de ces chiffres évitera toute erreur d'interprétation.

OBSERVATION I

D. Marcelle, 21 ans, entrée au service le 15 février 1920 pour métrite et papillomes.

A l'examen on constate, à côté des papillomes nettement pédiculés, des papules plates et érosives. Grosses adénites inguinales. Adénopathies généralisées. Alopécie diffuse.

20 février 1920.— W positif.

Traitement en février et mars : 7 novarsenobenzol de 0,15 à 0,75 × 3 ; 20 biiodure à 0,015.

Les papules érosives ont disparu ; les papillomes subsistent.

Revient au traitement en décembre 1920.

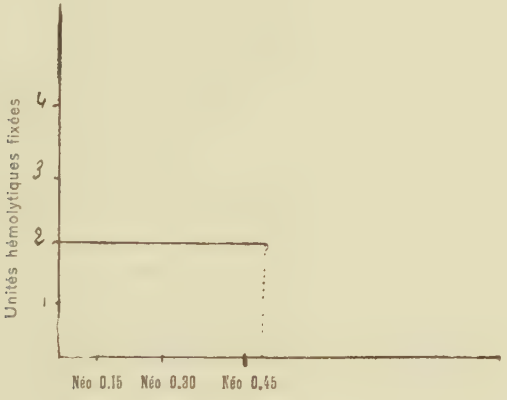
3 novarsenobenzol : 0,15, 0,30, 0,45.

Revient pour la troisième fois le 21 mars 1921.

W faiblement positif : fixe 2 unités.

Novarsenobenzol : 0,15, 0,30, 0,45.

Le sérum, examiné le surlendemain de l'injection de 0,45, fixe encore 2 unités.



OBSERVATION II

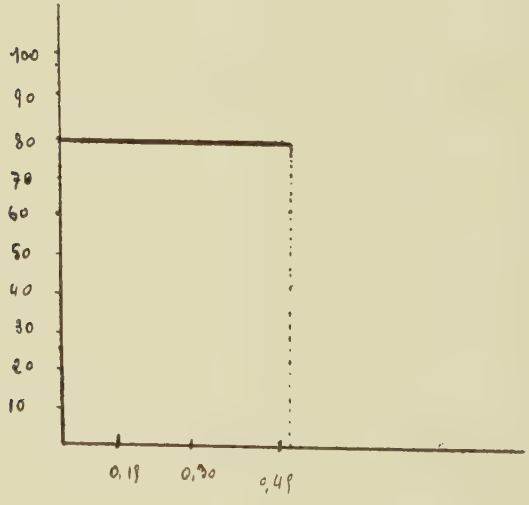
M., 17 ans, servante de café. Entre à l'hôpital Maringer le 4 avril 1921 pour gale. A l'examen, au service, on constate de nombreuses syphilides papulo-hypertrophiques et papulo-érosives de la vulve. Pas de trace de chancre. Adénopathies inguinales, cervicales et épitrochléennes.

11 avril 1921. — W + : fixe 80.

Novarsenobenzol : 0,15, 0,30, 0,45.

21 avril. — W le lendemain de l'injection de 0,45 : fixe 80.

Abandonne le traitement et les examens de sang.



OSBERVATION III

J. Eugénie, 29 ans, ouvrière d'usine. Adressée à la consultation de dermatologie le 22 avril 1921, par le Service d'oto-rhino-laryngologie.

Roséole, plaques muqueuses buccales et pharyngées, laryngite, amaigrissement et asthénie. On ne retrouve ni la trace, ni le souvenir de l'accident primaire. — Poids : 54 kilos.

25 avril 1921. — W positif, fixe 8o.

Néo : 0,15, 0,3o, 0,45, 0,6o.

15 mai (3 jours après l'injection de 0,6o). — W+ : fixe 6o.

Néo : 0,75.

28 mai. — W+ : fixe 3o.

Néo : 0,75.

29 mai. — W+ : fixe 3o.

20 juin 1921 (3 semaines après interruption du traitement). — W+ : fixe 4o (céphalée).

8 juillet (6 semaines après traitement). — W+ : fixe 4o.

Céphalée, asthénie. — Reprise du traitement.

OBSERVATION IV

L. Joseph, 29 ans, présente le 22 avril 1921 un chancre induré typique du sillon balano-préputial, ayant débuté cinq semaines auparavant. Présence de tréponèmes dans la lésion. Céphalée.

25 avril 1921. — W+ : fixe 40.

Néo : 0,15, 0,30, 0,45, 0,60.

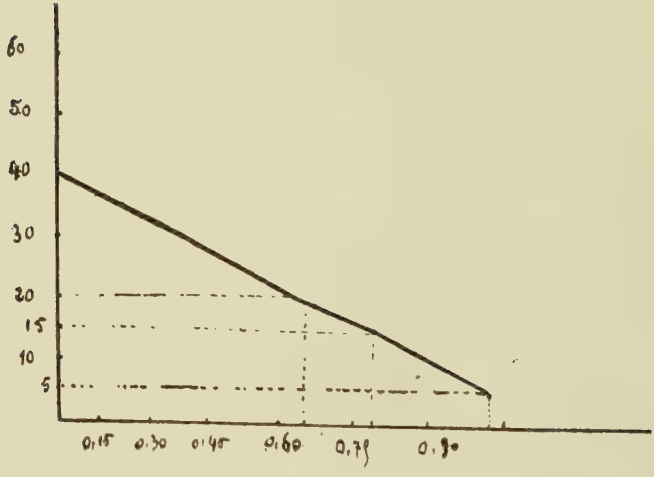
11 mai 1921 (3 jours après 0,60 néo). — W+ : fixe 20.

15 mai. — Néo : 0,75.

20 mai. — 2 W+ : fixe 15.

22 mai. — Néo : 0,90.

28 mai. — W+ : fixe 5.



OBSERVATION V

C. Jeanne, 24 ans, femme en carte. Avait été traitée au service pour Σ 2 en février et mars 1920. Envoyée à l'hôpital Maringer le 1er mai 1921 pour syphilides vulvaires papulo-érosives discrètes. Asthénie, enrouement.

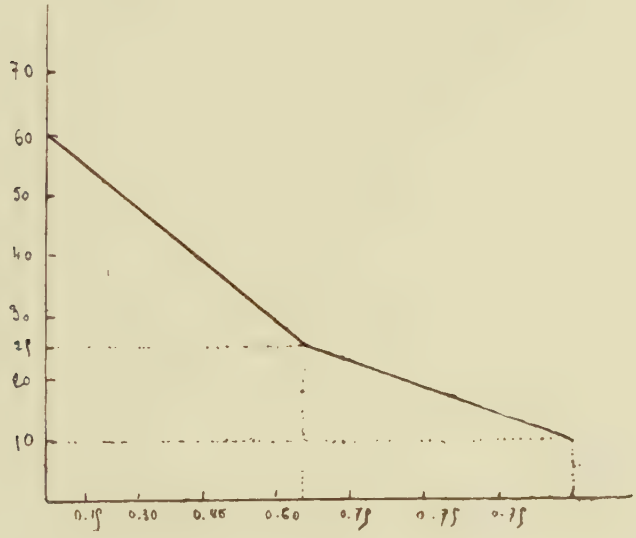
2 mai 1921. — W+: fixe 60.

Néo : 0,15, 0,30, 0,45, 0,60.

20 mai 1921 (4 jours après 0,60). — W+: fixe 25.

Néo : 0,75, 0,75, 0,75.

17 juin 1921 (7 jours après la 3e dose de 0,75). — W+: fixe 10.



OSBERVATION VI

B. Marie-Louise. Même observation que la précédente. Femme traitée une première fois au service pour roséole et papules valvaires en mai 1920. Reçoit à ce moment 5 intraveineuses de novarsenobenzol de 0,15 à 0,75 et 25 biiodure.

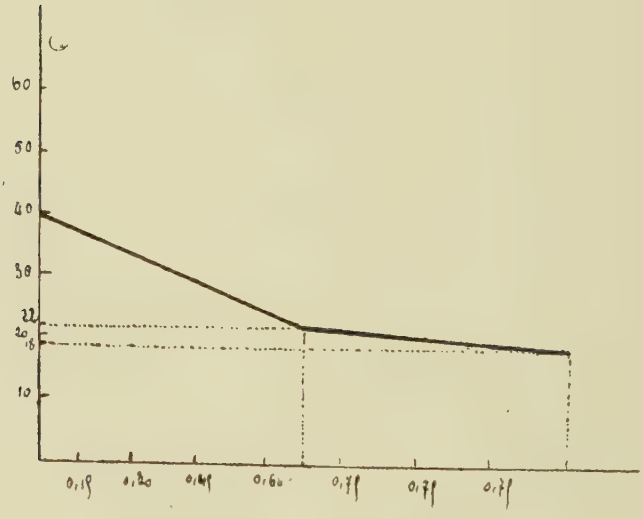
Revient à l'hôpital le 1er mai 1921 : quelques syphilides papulo-érosives des parties génitales. Adénopathies généralisées.

2 mai 1921. — W+ : fixe 40.

Néo : 0,15, 0,30, 0,45, 0,60.

20 mai (4 jours après 0,60). — W+ : fixe 22.

17 juin (7 jours après la 3e de 0,75). — W+ : fixe 18.



OBSERVATION VII

C. Marie, 22 ans, traitée au service en juin 1920 pour accidents primaire et secondaires. Un seul traitement au novarsenobenzol.

Amenée par la police le 10 mai 1921. Gale généralisée et syphilides papulo-nummulaires sur le tronc et les flancs. Adénopathies généralisées. Amaigrissement.

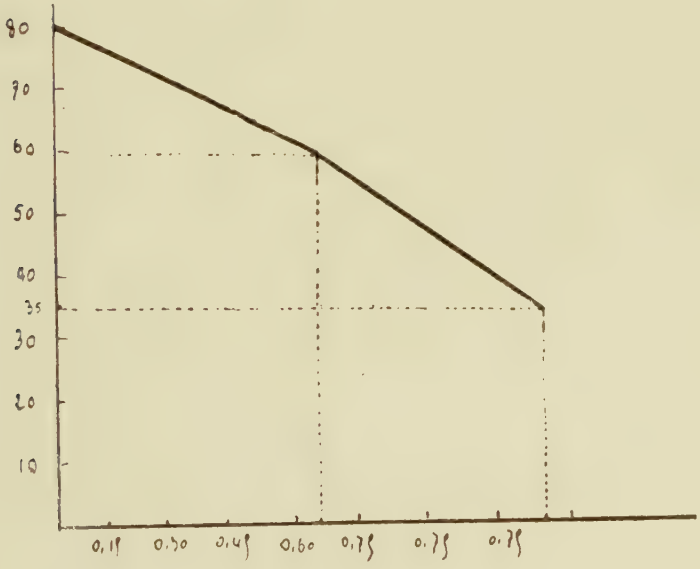
16 mai 1921. — W+ : fixe 80.

Néo : 0,15, 0,30, 0,45, 0,60.

2 juin 1921 (3 jours après 0,60). — W+ : fixe 60.

Néo : 0,75, 0,75, 0,75.

26 juin 1921 (6 jours après la 3e dose de 0,75). — W+ : fixe 35.



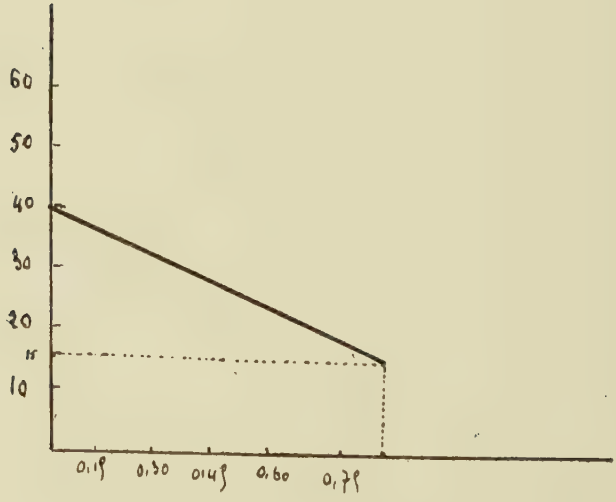
OBSERVATION VIII

C. Emile, 30 ans, entre à l'hôpital Maringer le 20 mai 1921 : chancre induré du sillon balano-préputial datant de 2 mois et demi. Roséole papuleuse, syphilides papulo-squameuses lenticulaires. Alopécie.

23 mai 1921. — W + : fixe 40.

Néo : 0,15, 0,30, 0,45, 0,60, 0,75 × 2.

22 juin 1921 (4 jours après 0,75). — W + : fixe 15.



OBSERVATION IX

K. Marguerite, 20 ans, couturière. Se présente à la consultation le 23 mai 1921 : chancre géant de la cuisse gauche (de la dimension d'une pièce de 5 francs), à fond rouge chair musculaire, à bords papuleux et indurés. Roséole généralisée, céphalée intense et asthénie.

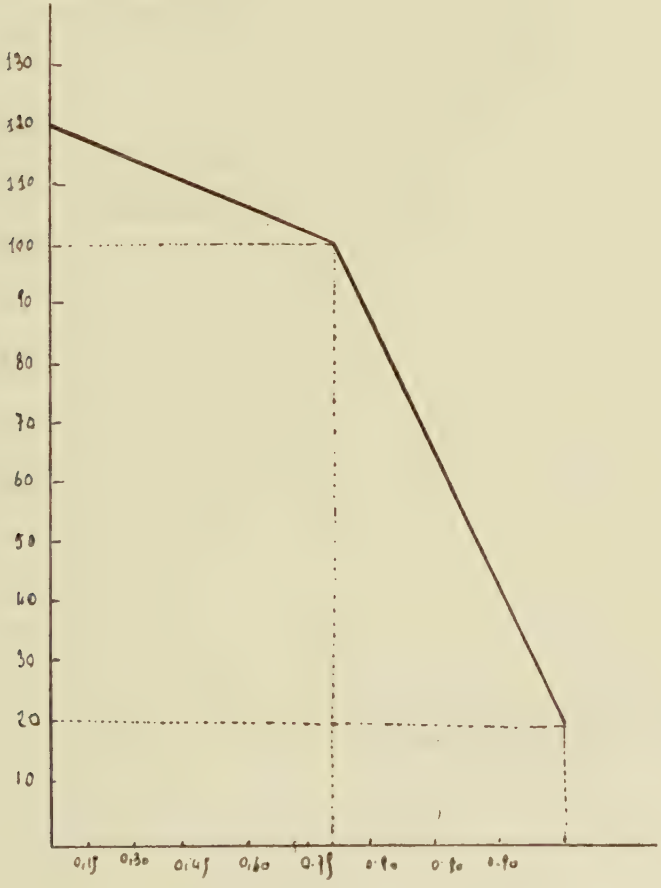
24 mai 1921. — W + : fixe 120.

Néo : 0,15, 0,30, 0,45, 0,60, 0,75.

30 juin 1921 (3 jours après 0,75). — W + : fixe 100.

Néo : 0,90, 0,90, 0,90.

30 juillet (7 jours après 0,20). — W + : fixe 20.



OBSERVATION X

R. Emile, 49 ans, se présente pour la première fois à la consultation le 24 mai 1921.

Syphilides génitales et anales papulo-érosives. Sur les flancs, quelques rares macules d'une roséole en voie de disparition. Cicatrice sur le prépuce, de l'accident primaire, survenu en janvier (4 mois auparavant).

25 mai. — W+ : fixe 40.

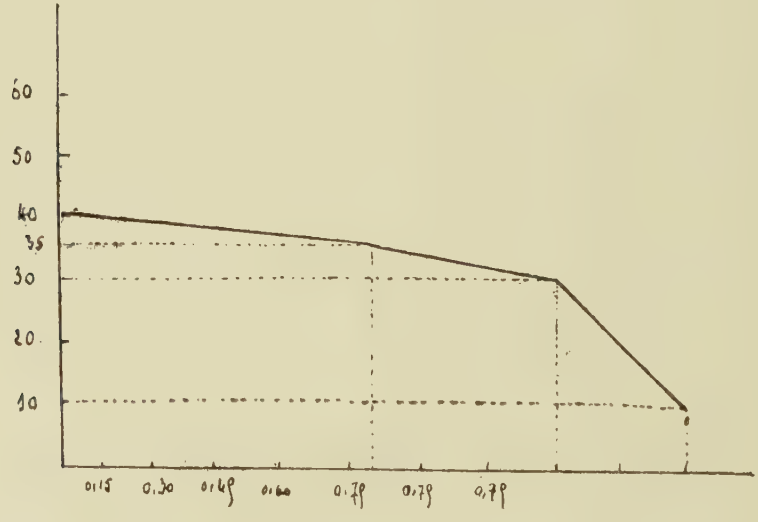
Néo : 0,15, 0,30, 0,45, 0,60, 0,75.

20 juin. — W+ : fixe 35.

Néo : 0,75, 0,75.

12 juillet (8 jours après la dernière dose de 0,75). — W+ : fixe 30.

19 juillet (14 jours après la première piqûre). — W+ : fixe 10.



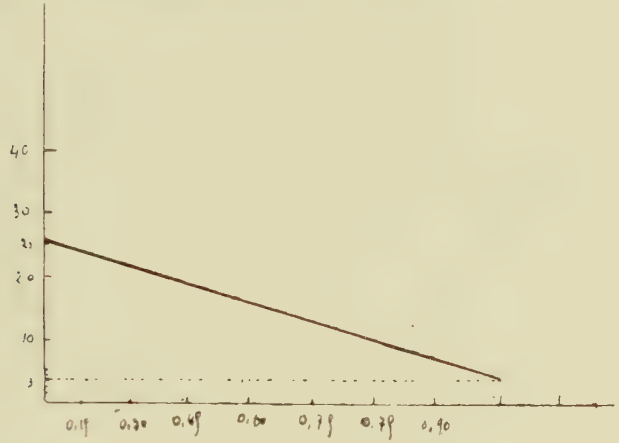
OBSERVATION XI

S. Edmond, 31 ans, traité au service pour syphilis secondaire généralisée en avril-mai 1920. A reçu à ce moment :

7 novarsenobenzol de 0,15 à 0,75 × 2 + 0,90.

20 biiodure à 0,01.

A cessé tout traitement depuis cette époque.



Revient au service le 18 mai 1921 : quelques syphilides papulo-érosives de l'anus.

20 mai. — W + : fixe 25.

Néo : 0,15, 0,30, 0,45, 0,60, 0,75 × 2, 0,90.

15 juillet 1921 (8 jours après 0,90). — W + : fixe 3.

OBSERVATION XII

D. Lucie, 26 ans, entre à l'hôpital le 1er juin 1921. Pas de trace d'accident primaire. Roséole confluente généralisée, syphilides vulvaires érosives et papuleuses, plaques muqueuses buccales, céphalée nocturne, alopécie, adénopathies généralisées.

2 juin 1921. — W + : fixe 140.

Néo : 0,15, 0,30, 0,45, 0,60.

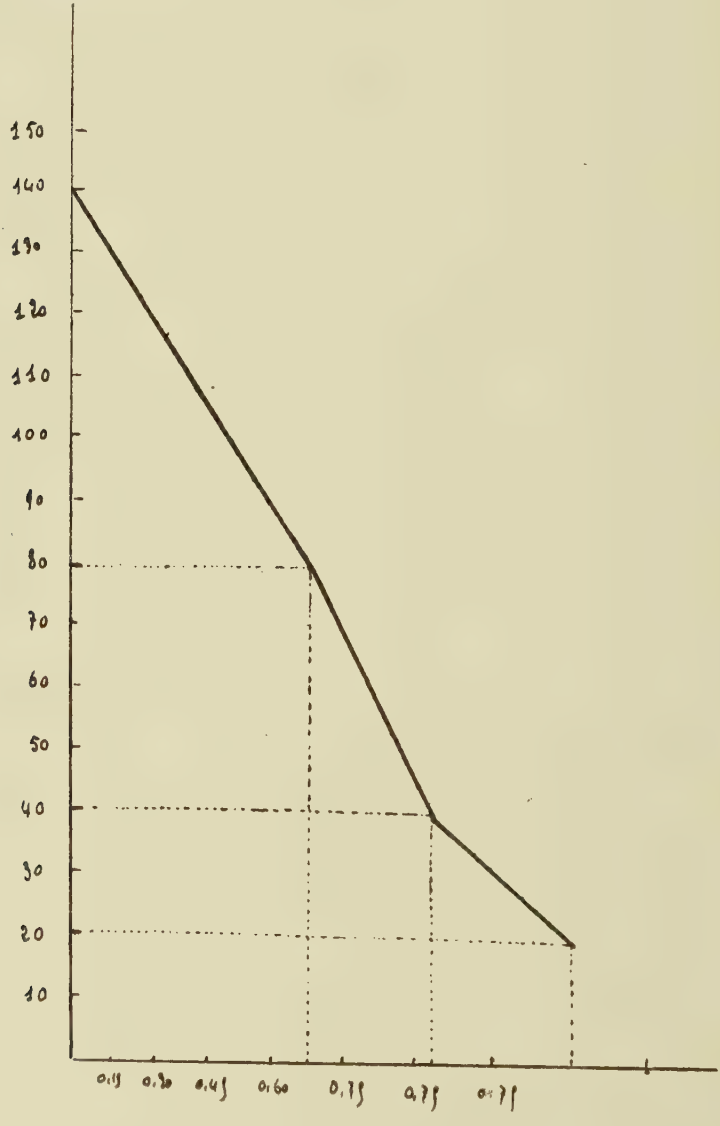
20 juin (5 jours après 0,60). — W+ : fixe 80.

Néo : 0,75, 0,75.

5 juillet (4 jours après la 2e dose de 0,75). — W+ : fixe 40.

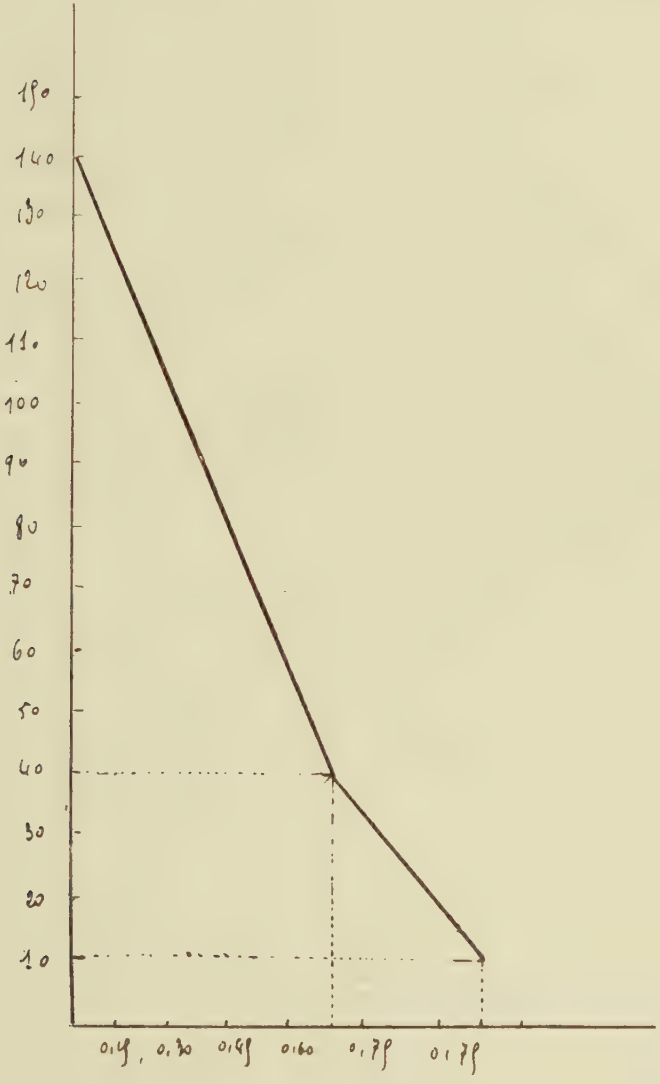
Néo : 0,75.

24 juillet (7 jours après la 3e dose de 0,75). — W+ : fixe 20.



OBSERVATION XIII

K. Berthe. Syphilis secondaire en mars-avril 1920. Amenée par la police le 2 juin 1921.



Syphilides papulo-érosives et hypertrophiques profuses des régions génitale et anale. Laryngite. Grosses adénopathies de la nuque et des régions épitrochléennes. Céphalée, inappétence, anémie. A maigri de 10 kilos depuis un mois.

2 juin 1921. — W+ : fixe 140.

Néo : 0,15, 0,30, 0,45, 0,60.

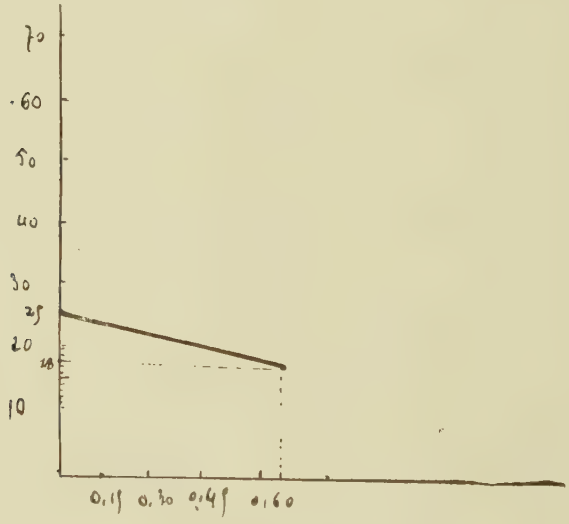
20 juin (5 jours après 0,60). — W+ : fixe 40.

Néo : 0,75, 0,75.

5 juillet (4 jours après la 2e dose de 0,75). — W+ : fixe 10.

OBSERVATION XIV

D. Georges, 42 ans, vient à la consultation le 8 juin 1921. Présente une éruption constituée par des éléments papuleux



miliaires, surmonté d'un cône corné ostio-folliculaire. Ces éléments de teinte rose-pâle sont parsemés très discrètement sur le tronc et l'abdomen ; sous la clavicule droite et sur le

sacrum, ils sont agminés en deux placards de la dimension d'une paume de main.

A l'examen des régions génitales, on remarque, sur le fourreau, un élément hémi-discoïde, à bordure papuleuse circinée, qui rappelle les syphilides arciformes de la fin de la période secondaire.

Enfin, dans la région péri-anale, nous découvrons une syphilide papulo-érosive incontestable.

Aucune trace d'accident primaire. N'a pas constaté de roséole. Pas de céphalée, ni d'alopécie, ni de plaques muqueuses. Légère inégalité pupillaire.

13 juin 1921. — W + : fixe 25.

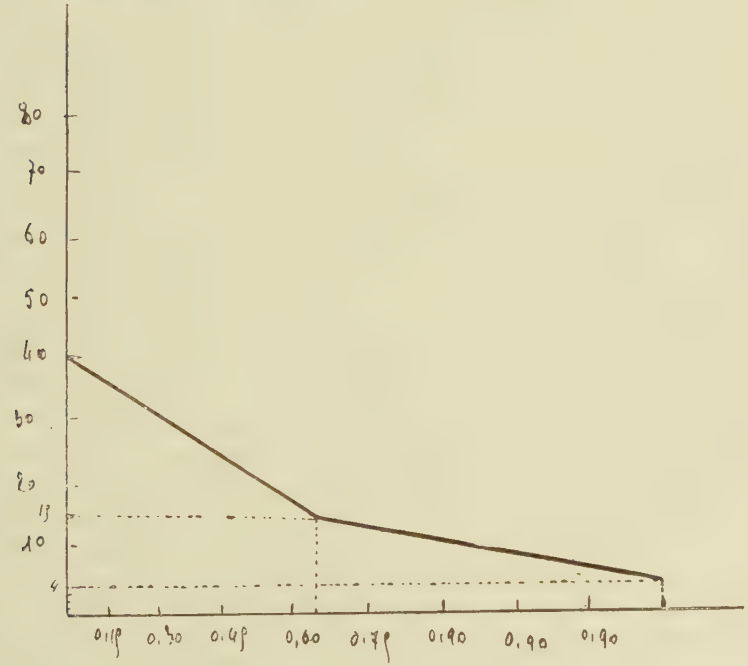
Néo : 0,15, 0,30, 0,45, 0,60.

2 juillet 1921. — W + : fixe 18.

Le malade quitte l'hôpital et ne revient plus au traitement.

OBSERVATION XV

M. Nicolas, 52 ans, a épousé la veuve d'un colonial il y a un an. En mars 1921, phimosis inflammatoire que le malade



néglige de soigner. En mai, asthénie, amaigrissement, état subfébrile. En juin, apparition sur le corps de petits boutons rouges qui s'ulcèrent rapidement ; les ulcérations s'agrandissent par les bords et se recouvrent de croûtes.

27 juin 1921. — Le malade vient à notre consultation. Tout le corps est constellé de lésions ulcéreuses recouvertes de croûtes rupioïdes. Ces éléments sont de dimensions variables : d'une pièce de 50 centimes à une pièce de 5 francs.

Etat général mauvais, fièvre entre 38 et 39°. Cachexie.

Adénites généralisées. Plaques muqueuses pharyngées.

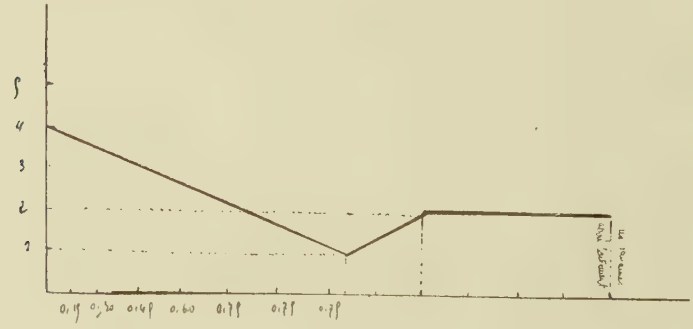
Le sang est soumis aux titrages pendant que l'on pratique le traitement arsenical.

Syphilis tertiaires

(Syphilis anciennes)

OBSERVATION XVI

E. Louise, 31 ans. A contracté la syphilis il y a 10 ans (1911). A été traitée pour la première fois à la période secondaire (roséole, alopécie, céphalée), et a reçu, comme seul traitement, 15 piqûres de biiodure.



Adressée au service par la Clinique d'oto-rhino-laryngologique le 30 décembre 1920 pour gomme du nez. On pratique, à ce moment, une série de 5 novarsenobenzol de 0,15 à 0,75, et 20 biiodure. La cicatrisation des lésions nasales est obtenue par ce traitement.

Revient à la consultation le 15 mai 1921. L'état des fosses nasales s'est maintenu. Céphalée, inégalité pupillaire.

15 mai 1921. — W + : fixe 4.

Néo : 0,15, 0,30, 0,45, 0,60, 0,75 × 3.

26 juillet 1921. — W + : fixe 1.

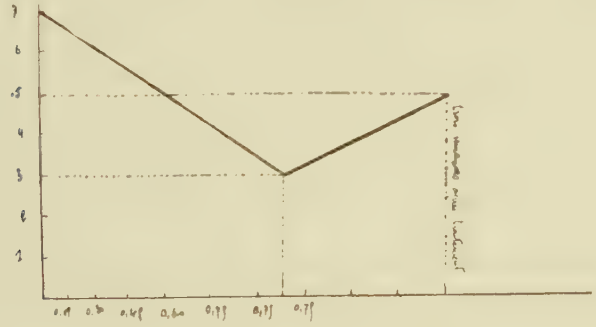
23 août 1921 (15 jours après la 2e injection). — W + : fixe 2.

2 septembre 1921 (6 semaines après traitement). — W + : fixe 2.

OBSERVATION XVII

H. Mélanie, 41 ans. Pas de souvenir d'accident primaire, ni secondaires. A eu, à l'âge de 21 ans, un enfant mort à 3 semaines. Le père est mort, peu après, d'une infection indéterminée.

Est venue, il y a 12 ans (1909) se faire traiter à la Maison



de Secours. Présentait à ce moment des ulcérations de la face et du cuir chevelu. A reçu 12 piqûres d'huile grise, puis est rentrée chez elle et a cessé tout traitement.

4 mars 1921. — Entre à l'hôpital Maringer. La face est déformée par des cicatrices qui intéressent la peau et les couches profondes, avec adhérences aux os en certains endroits. Perforation de la voûte du palais.

Fonte des bords alvéolaires.

Cicatrices multiples à bords serpigineux sur le thorax. Sur l'épaule gauche qui est ankylosée, grosse cicatrice adhérente ; à la palpation, on perçoit des hyperostoses qui déforment complètement la région.

Sur les membres inférieurs, lésions très étendues, cicatricielles au centre, ulcéro-croûteuses sur les bords.

Incontestablement, il s'agit d'une localisation de la syphilis sur les téguments et le tissu osseux.

8 mars 1921. — W positif.

Du 8 mars au 20 avril, la malade reçoit 7 novarsenobenzol de 0,15 à 0,75 × 3.

A la suite de ce traitement, les lésions ulcéreuses des jambres sont presque cicatrisées.

25 *avril.* — La malade est évacuée sur le service d'oto-rhino-laryngologie pour otite suppurée.

Revient au service le 15 mai.

Reprise du traitement le 2 juin. On soumet le sang aux titrages.

OBSERVATION XVIII

M. Léon, 33 ans, employé d'usine. Syphilis contractée il y a 11 ans (en 1910). A présenté à ce moment un chancre de la verge, de la roséole et de l'alopécie en clairières. A reçu, à ce moment, deux séries de huit piqûres d'huile grise, puis a cessé tout traitement.

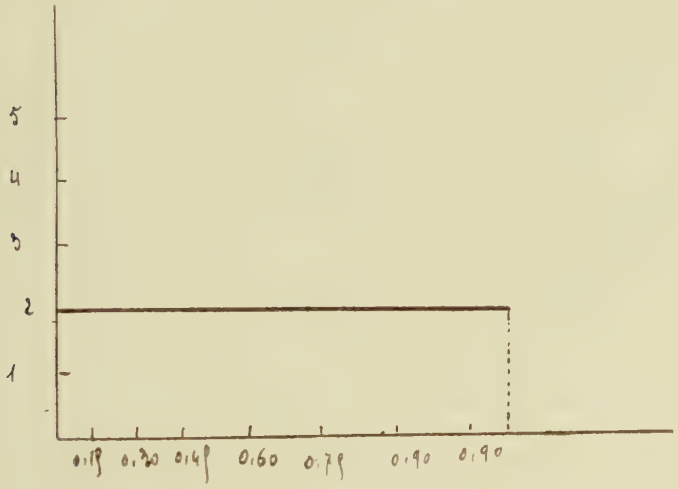
Aucun accident depuis cette époque. Marié depuis 1914. Femme bien portante, pas d'enfants, pas de fausses couches.

En mars 1919, a ressenti des douleurs dans les membres inférieurs ; puis en quelques jours s'installe une paraplégie complète avec troubles sphinctériens. Le malade est traité à

ce moment par de la révulsion sur la colonne vertébrale, des massages et de l'électrisation.

Au bout de trois mois, la paralysie régresse en partie, le malade peut remuer ses jambes, se lever et marcher péniblement en s'aidant de deux cannes. Les symptômes douloureux et les troubles sphinctériens disparaissent presque complètement. Mais il persiste une fatigabilité extrême des membres inférieurs et de la région lombaire. Le malade est obligé de garder le lit un ou deux jours par semaine.

Cet état reste stationnaire pendant près de deux ans (mai 1921). On songe alors à la possibilité d'une localisation de la



syphilis sur le névraxe et le malade est envoyé à l'hôpital Maringer.

15 mai 1921. — Parésie spasmodique des membres inférieurs. Pas de troubles sensitifs. Rétention d'urine très faible. Exagération des réflexes rotuliens, trépidation épileptoïde prolongée, clonus de la rotule.

Démarche spastique plus marquée pour la jambe droite que pour la gauche.

Ponction lombaire le 17 mai 1921, qui donne les résultats suivants :

Liquide : clair.

— : non hypertendu.

Lymphocytose : 2 par mmc. (cellule de Nageotte).

Albuminose : 0,30 p. 1000 (tube de Sicard).

W : négatif.

Sang : W le 17 mai. W+ : fixe 2.

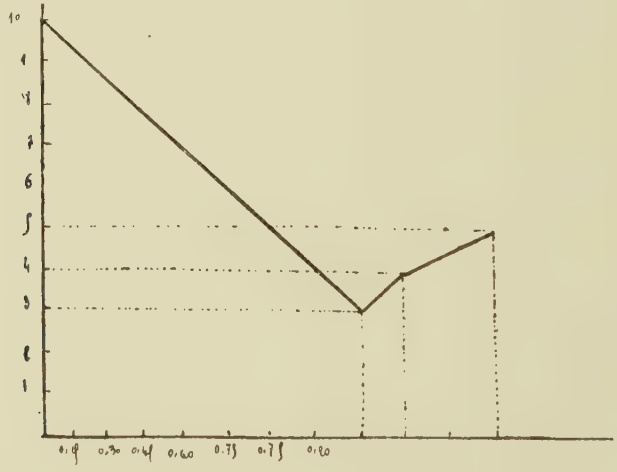
Néo : 0,15, 0,30,0 ,45, 0,60, 0,75, 0,90 × 2.

Légère amélioration des troubles moteurs. Le malade peut aller et venir en s'aidant d'une seule canne.

30 juin 1921 (3 jours après la 2e dose de 0,90). — W+ : fixe 2.

OBSERVATION XIX

F. Augustin, 38 ans. Il y a 6 ans (1915) a été traité pour une « chancrelle » du fourreau. Se souvient d'avoir ressenti,



après coup, des maux de tête nocturnes, et d'avoir eu pendant longtemps des « grosseurs » dans les deux aînes.

Le 13 juin 1921, se présente à la consultation avec une gomme ulcérée typique de la région prétibiale gauche. A été atteint d'une ulcération analogue sur la fesse gauche six mois auparavant. La cicatrice de cette précédente lésion est caractéristique : centre déprimé et gaufré, bords pigmentés. Adénopathies généralisées.

13 juin 1921. — W + : fixe 10.

Néo : 0,15, 0,30, 0,45, 0,60, 0,75, 0,75, 0,90.

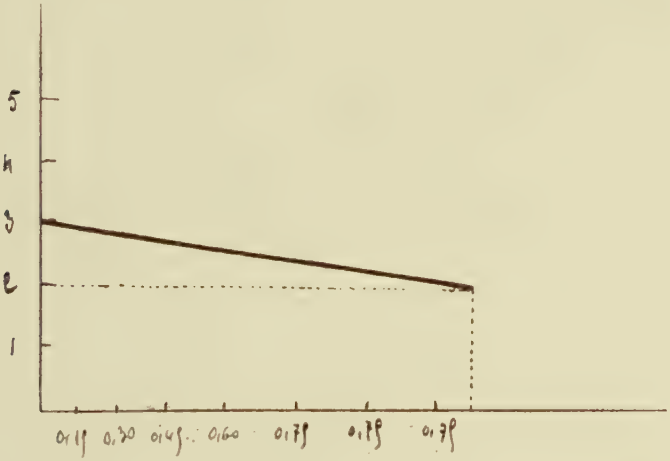
25 juin 1921 (8 jours après 0,90). — W + : fixe 3.

2 juillet 1921 (15 jours après traitement). — W + : fixe 4.

17 juillet 1921 (1 mois après traitement) : W + : fixe 5.

OBSERVATION XX

Z. Belaïd, 29 ans, entre à l'hôpital le 2 juillet 1921, atteint de deux périostoses, l'une sur le tibia gauche, au tiers inférieur l'autre sur le tibia droit, sous le plateau interne. A leurs



niveaux, l'os est augmenté de volume dans toutes ses dimensions ; la face plane est roussurée. La pression est légèrement douloureuse.

Les lésions auraient débuté il y a trois mois par des douleurs ostéocopes nocturnes et de l'amaigrissement.

On ne retrouve aucune maladie infectieuse dans les antécédents du malade, non plus que de syphilis acquise. Il s'agit peut-être d'une syphilis héréditaire, qui a laissé d'autres stigmates : leucoplasie jugale et linguale, adénopathies cervicales et épitrochléennes. L'action bienfaisante du traitement spécifique confirme le diagnostic.

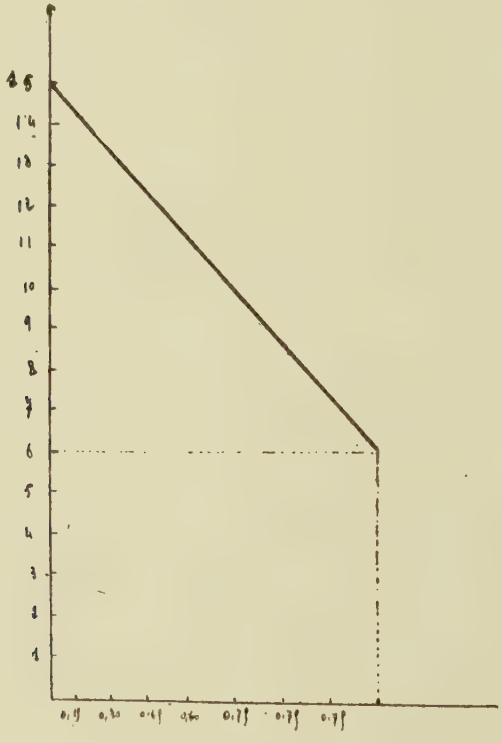
4 juillet 1921. — W+ : fixe 3.

Néo : 0,15, 0,30, 0,45, 0,60, 0,75 × 3.

7 août 1921. — W+ : fixe 2.

OBSERVATION XXI

H. Nicolas, 58 ans. A contracté la syphilis il y a 28 ans (en 1893) ; a été traité, à cette époque, à la Maison de Secours,



par des frictions mercurielles et quelques piqûres d'huile grise.

Dans les premières années qui ont suivi l'accident primaire, a été atteint, assez souvent, de plaques muqueuses buccales.

Entre à l'hôpital Maringer pour la première fois le 10 octobre 1920, pour un syphilome ulcéreux chancriforme du sillon balano-préputial. On ne trouve pas de tréponèmes dans le frottis de sérosité profonde et il n'y a pas d'adénites inguinales. Le W est faiblement positif.

Revient à l'hôpital le 12 juillet 1921, porteur de deux ulcérations chancriformes du fourreau de la dimension d'une pièce d'un franc (pas d'adénites correspondantes).

12 juillet 1921. — W+ : fixe 15.

Néo : 0,15, 0,30, 0,45, 0,60, 0,75 × 3..

25 août 1921. — W+ : fixe 6.

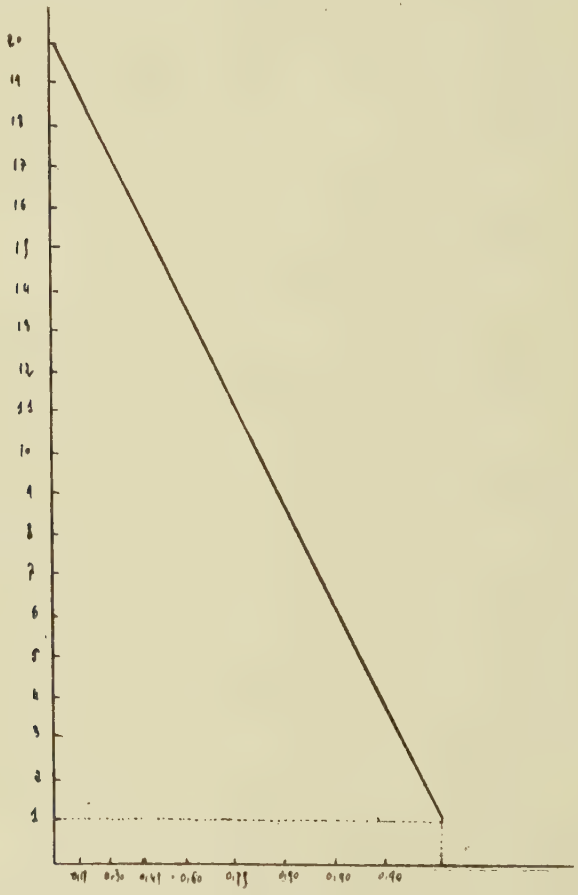
OBSERVATION XXII

M. Charles, 38 ans, employé d'usine. Vient consulter pour la première fois au Dispensaire le 2 juillet 1921 pour des troubles gastriques. Ceux-ci auraient débuté en 1916 par de l'anorexie, une pesanteur gastrique après les repas, des digestions lentes et pénibles avec ballonnement et éructations. Une ou deux fois par mois, les phénomènes douloureux deviennent paroxystiques et aboutissent à des vomissements. Depuis cinq ans, ces symptômes se sont accentués au point de rendre très difficile au malade l'exercice de sa profession. Le malade a perdu 25 kilos. Son teint est jaune-terreux.

Nous nous proposons de diriger le malade sur un service de médecine générale, lorsqu'à l'examen de la langue, nous observons une sclérose typique du centre, de la pointe et du bord gauche de cet organe, avec des îlots disséminés de leucokératose sur les bourrelets. On constate aussi de la leucoplasie commissurale.

Interrogé sur son passé, le malade reconnaît avoir eu un chancre de la verge il y a 12 ans (en 1909), avec adénite de l'aîne gauche. Le seul traitement pratiqué à cette époque con-

sista en l'application de pommade sur l'adénite. On retrouve d'ailleurs, sur le prépuce, une cicatrice à bords pigmentés. Il existe des adénites petites et dures dans les plis inguinaux,



dans les aisselles, à la nuque et aux régions sus-épitrochléennes.

4 juillet 1921. — W+ : fixe 20.

Néo : 0,15, 0,30, 0,45, 0,60, 0,75, 0,90 × 3.

22 août (8 jours après traitement). — W+ : fixe 1.

Depuis son traitement, le malade a repris un certain enbom-

point (gain de 6 kilos), son teint est coloré, les troubles gastriques se sont considérablement atténués (plus de vomissements), la sclérose linguale paraît, elle aussi, en voie de régression.

OBSERVATION XXIII

P. Jeanne, 54 ans, traitée en 1917 à Maringer pour syphilides secondaires papulo-squameuses et papulo-croûteuses. Le traitement institué a été de 4 intraveineuses et d'une quinzaine de biiodure. Depuis cette époque, la malade a négligé de se traiter.

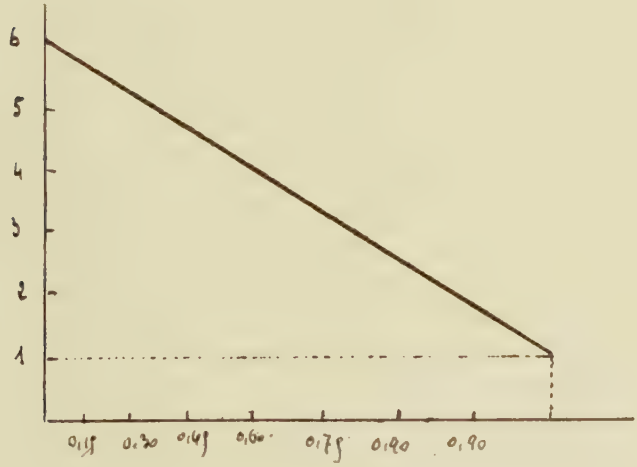
Le 5 juillet 1921, elle présente sur les deux jambes des syphilides ulcéro-croûteuses circinées, à extension centrifuge. (Depuis deux mois, elle était traitée pour ulcères variqueux).

5 juillet 1921. — W + : fixe 6.

Néo : 0,15, 0,30, 0,45, 0,60, 0,75, 0,90 × 2.

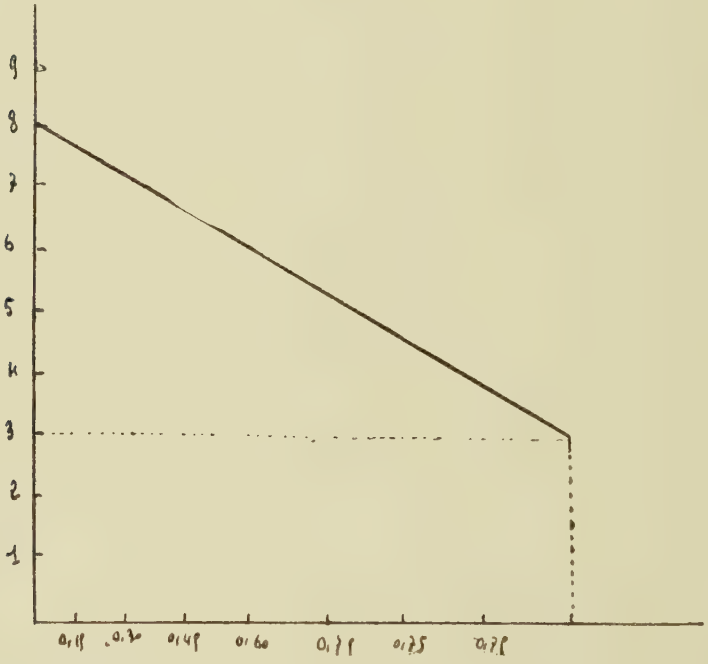
16 août 1921. — W + : fixe 1.

Entre temps, les lésions ulcéreuses se sont cicatrisées.



OBSERVATION XXIV

M. Lucie, 15 ans, pupille de l'Assistance publique, est amenée le 2 mai 1921 à Maringer. Elle nous montre, parsemés sur les deux bras, une dizaine d'éléments discoïdes, de la dimen-



sion moyenne d'une pièce d'un franc, à centre normal, à bordure papulo-squameuse.

Ces lésions ressemblent nettement à certaines syphilides secondo-tertiaires. A cause du milieu dans lequel vit cette petite malade, de l'absence de commémoratifs et de stigmates d'hérédité, nous écartons d'abord cette hypothèse, et nous pensons à une trichophytie. Pourtant, nous remarquons que la circination est constituée par des papulles sèches, et non par des

vésicules ; en outre, il n'y a aucune altération des poils. A tout hasard, le 5 mai, nous pratiquons un Wassermann.

W+ : fixe 8.

Néo : 0,15, 0,30, 0,45, 0,60, 0,75 × 3.

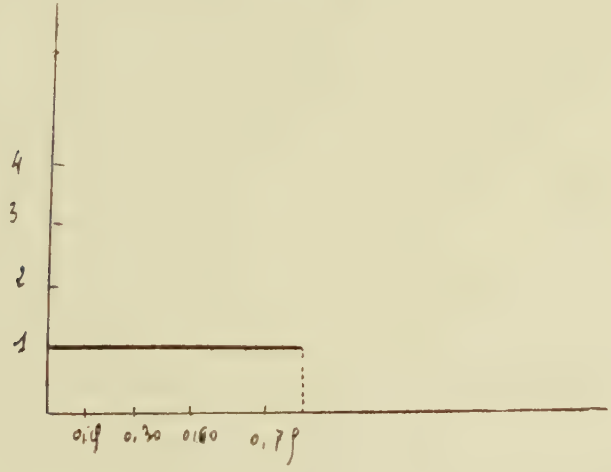
15 juin. — W+ : fixe 3.

Sous l'influence du traitement spécifique, les éléments se sont très vite affaissés et décolorés. Le 15 juin, il ne persiste que des cicatrices blanches, légèrement déprimées, à bordure pigmentée.

Nous pensons qu'il s'agissait d'une syphilis assez ancienne, acquise dans l'enfance.

OBSERVATION XXV

G. Léon, 59 ans. Syphilis il y a 30 ans (à l'âge de 29 ans), traitée pendant quelques mois par des pilules et du sirop de Gibert. Aucun accident depuis le début.



Le 23 mai 1921, entre à l'hôpital pour une ulcération à bords décollés, para-ombilicale, et une ulcération végétante du fourreau de la verge. Celle-ci a envahi la partie inférieure de la

l'urèthre et crée une fistule urinaire. L'aspect de cette lésion est franchement épithéliomateux. Nous pratiquons une biopsie et, en attendant les renseignements que nous fournira l'histologie, nous pratiquons un Wassermann et un traitement.

23 mai 1921. — W + : fixe 1.

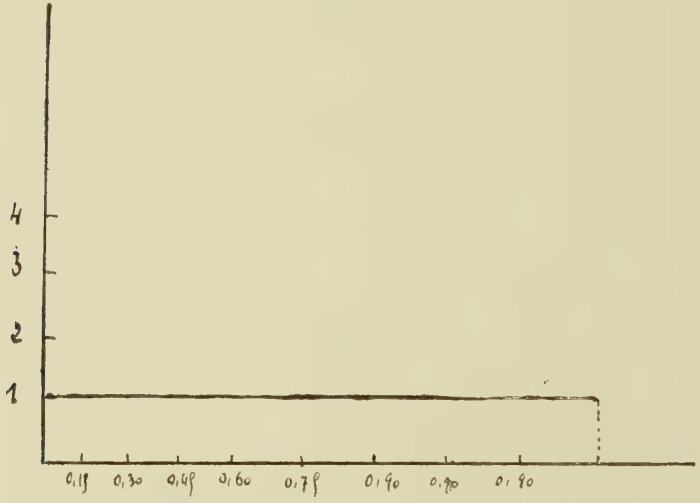
Néo : 0,15, 0,30, 0,60, 0,75.

4 juin 1921. — W + : fixe 1.

L'ulcération abdominale s'est cicatrisée. La lésion de la verge s'est aggravée. L'histologie nous révèle un épithélioma pariménteux lobulé, à globes épidermiques. Le malade est dirigé sur le service de chirurgie.

OBSERVATION XXVI

M. Arthur, garçon de café, a contracté la syphilis il y a 16 ans (1905). A été traité pendant 2 ans et demi et a reçu 40 piqûres d'huile grise.



En 1917, sciatique qui a duré plusieurs mois et qui a été considérée comme une sciatique rhumatismale.

En décembre 1920, diplopie et troubles parétiques dans la jambe gauche. Le W est +. On traite par 5 novarsenobenzol et 20 biiodure.

Février 1920. — Steppage léger du pied gauche. Pas d'autre trouble moteur. Céphalée, état vertigineux.

Myosis, irrégularité pupillaire. Abolition du réflexe à la lumière et à l'accommodation. Diminution des réflexes rotuliens.

Ponction lombaire le 23 février 1920 qui indique une forte réaction méningée.

W fortement positif dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien.

Depuis cette époque, 5 traitements ont été pratiqués, sur le modèle suivant :

8 novarsenobenzol : 0,15, 0,30, 0,45, 0,60, 0,75, 0,90 × 3.
15 cyanure à 0,01.

27 juin 1921. — Bon état clinique ; les signes pupillaires sont irréductibles.

W + : fixe 1.

8 néo : 0,15, 0,30, 0,45, 0,60, 0,75, 0,90 × 3.

17 août. — W + : fixe 1.

Parasyphilis

OBSERVATION XXVII

S. Paul, 52 ans, sans profession. A contracté la syphilis aux colonies, à l'âge de 19 ans. N'a suivi aucun traitement général et n'a pas présenté d'accidents secondaires.

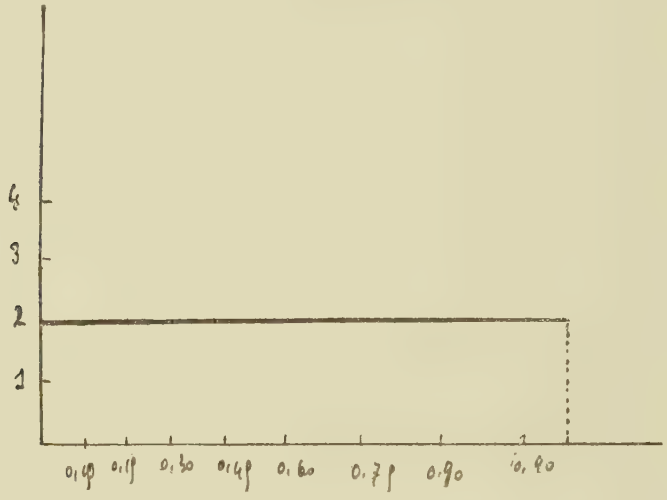
Il y a 11 ans (1910), fourmillements sous la plante des pieds et sensations de brûlures dans les membres inférieurs. Quelques mois après apparaissent des douleurs lancinantes qui sont considérées comme relevant du rhumatisme. En 1912, faiblesse et asthénie, troubles de la démarche. Pendant la guerre, a été mobilisé dans un bureau de renseignements.

En 1919, on pose le diagnostic de tabes. A la suite de 3 injections de novarsenobenzol, le malade présente de l'œdème

des membres inférieurs et de l'eczéma généralisé (érythrodermie arsenicale ?). On cesse alors tout traitement.

Entré à Maringer le 7 mai 1921.

Diminution de la sensibilité superficielle et profonde.



Incoordination très marquée et parésie des membres inférieurs. Romberg positif.

Pupilles irrégulières, inégales, Argyll-Robertson positif.

Réflexes achilléen et rotulien abolis.

Devant ce tableau sympotmatique, le diagnostic de tabes s'impose.

Ponction lombaire le 12 mai 1921.

Liquide céphalo-rachidien :

Clair ;

Non hypertendu ;

Lymphocytose : 2 au mmc. (cellule de Nageotte) ;

Albuminose : 0,30 ;

W : négatif.

Sang : W + : fixe 2.

Du 10 mai au 15 juin. — 8 novarsenobenzol, de 0,10 à 0,90 × 2.

20 juin 1921. — W + : fixe 2.

OBSERVATION XXVIII

V. Paul, 57 ans, peintre sur verre. Syphilis à 28 ans (il y a 29 ans) traitée par quelques pilules de protoiodure. S'est marié à 31 ans. Deux enfants bien portants. Sa femme, bien portante, n'a pas fait de fausses couches.

Depuis près de deux ans, le malade ressent une inaptitude progressive au travail. Torpeur intellectuelle, lenteur dans les conceptions ; difficulté de l'exécution des mouvements délicats nécessités par sa profession. Céphalée occipitale.

Depuis *octobre 1920*, obsession et quelques idées de persécution. Amnésie. Cet état est d'ailleurs très variables d'un jour à l'autre.

Vient pour la première fois à la consultation le 9 novembre 1920. A ce moment, le tableau clinique est le suivant :

Facies souriant, optimiste. Parole lente, hésitante, avec achoppement et bredouillement aux consonnes gutturales. Tremblement des lèvres et de la langue. Tremblement menu et rapide des mains.

L'intelligence paraît bien conservée. Quelques idées de la persécution. Perte de la mémoire des faits récents et des dates. Lorsqu'on fait prononcer au malade une phrase un peu longue, il oublie des mots ou se trompe de terme. Il en est de même pour les nombres. Il est content de son sort et se plaint simplement de faiblesse.

Sensibilité normale.

Réflexes rotuliens et achilléens exagérés.

Myosis, légère inégalité et irrégularité des pupilles. Celles-ci ne réagissent ni à la lumière, ni à l'accomodation.

12 novembre. — Sang W positif.

Liquide céphalo-rachidien :

Non hypertendu ;

Clair ;

Lymphocytose : 18 au mmc. (cellule de Nageotte) ; quelques gros mononucléaires ;

Albuminose : 0,65 p. 1000.

W : fortement positif.

Du 9 novembre au 24 décembre 1920. — 7 novarsenobenzol : 0,15, 0,30, 0,45, 0,60, 0,75 × 3.

15 cyanure à 0,015.

Le malade revient à l'hôpital le *7 février 1921*. Etat stationnaire.

Du 10 février au 25 mars 1921. — 6 novarsenobenzol : 0,15, 0,30, 0,45, 0,60, 0,75, 0,90.

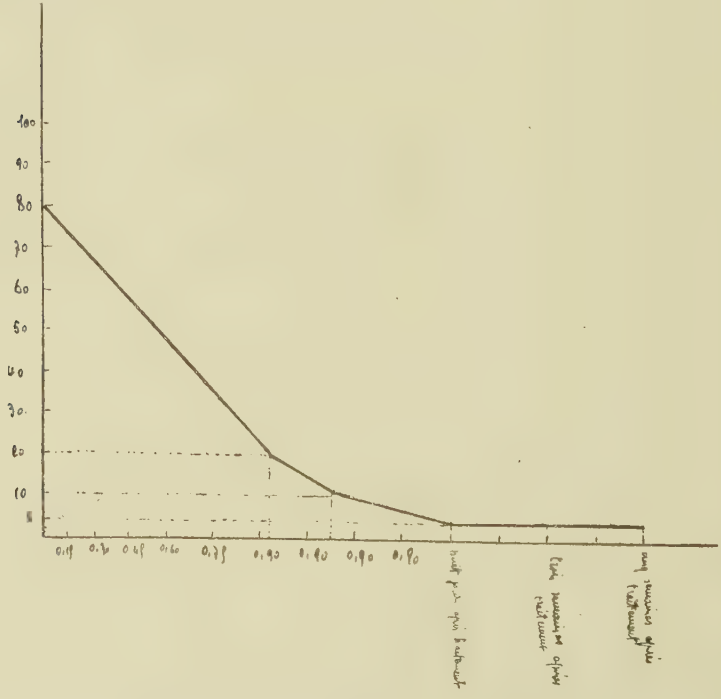
6 calomel à 0,05.

Troisième séjour à l'hôpital à partir du *20 mai 1921*. L'état du malade s'est nettement aggravé : psychisme amoindri, troubles de la mémoire plus accusés, obsessions, idée de la persécution plus accentuées.

On pratique le traitement suivant :

9 néo de 0,15 à 0,90 × 4.

L'étude du pouvoir subtilisant du sang est représentée par le graphique suivant :



10 août 1921. — L'état du malade s'est amélioré ; les troubles de la mémoire sont moins accusés, la dysarthrie a rétrocédé partiellement. Il a pu reprendre son travail de peintre sur verre.

ÉTUDE CRITIQUE DE NOS OBSERVATIONS

Nous nous sommes efforcé, dans nos 28 observations, d'étudier les variations du pouvoir sensibilisant des sérums dans les cas les plus divers de syphilis : à la fin de la période primaire, syphilis en pleine floraison secondaire, syphilis secondaires récidivées, syphilis secondaires traitées ou non traitées ; syphilis tertiaires à manifestations variées (cutanées, osseuses, viscérales), et parasyphilis.

Cette étude et les remarques que nous avons faites nous ont suggéré des réflexions très diverses que nous essaierons de condenser en quelques paragraphes séparés et dont nous nous efforcerons de dégager des enseignements utiles pour la clinique et la thérapeutique.

Grandeur initiale de la sensibilisatrice

Syphilis secondaires

Elle est éminemment variable suivant les cas. Assez élevée à la fin de la période primaire (1/10 dans l'obs. IV), elle atteint son acmé lors de l'explosion secondaire, où son chiffre varie entre 1/10 et 1/40, ainsi que le montrent d'assez nombreuses observations (Obs. II, III, V, VI, VII, VIII, IX, X).

Sans que la généralisation puisse être absolue, il semble bien que la grandeur du pouvoir sensibilisant soit en rapport avec l'intensité des manifestations générales et des accidents cutanés. C'est ainsi que dans les obser-

vations III et IX, qui se caractérisent par des accidents secondaires profus, de l'anémie, de l'amaigrissement, la quantité d'unités hémolytiques fixées est considérable : respectivement de 80 et de 120.

Au contraire, dans d'autres circonstances où les manifestations cutanées étaient réduites à un minimum, l'ordre de grandeur de la sensibilisatrice était relativement faible : 40 dans l'observation X où les lésions étaient discrètes, 25 dans l'observation XIV où les manifestations de la maladies étaient rarissimes.

Très instructive est également l'étude des syphilis secondaires récidivées, car elle confirme l'hypothèse que nous venons d'émettre. Les cinq observations que nous en possédons (V, VI, VII, XI et XIII) nous montrent ces malades placés dans des conditions assez semblables. Il s'agit de syphilis d'un âge à peu près identique : entre 12 et 15 mois, qui ont été traitées lors de la première poussée secondaire. Le traitement institué a presque toujours été le même : 6 à 7 novarsenobenzol de 0,15 à 0,75 × 2 ou 3 et une vingtaine de biiodure. Dans l'observation XI, cependant, nous relevons une dose de 0 gr. 90 à la fin du traitement.

Dans ces différents cas, ces malades négligent leur traitement et, pendant des mois, ils n'observent plus aucun accident. Il est très curieux de constater qu'ils font une récidive des accidents cutanéo-muqueux à la même époque (ces différents malades sont rentrés à l'hôpital en mai ou juin 1921), comme si l'évolution du parasite de la syphilis était cyclique.

Malgré des circonstances tellement similaires, le tableau clinique et les données sérologiques sont très différents d'un malade à l'autre. Ici encore, la grandeur du pouvoir

sensibilisant des sérums paraît être en rapport avec l'intensité des manifestations cutanées et générales.

Ainsi l'observation XI nous montre un malade porteur de quelques lésions génitales discrètes ; son sérum ne fixe que 25 unités hémolytiques. En VI, le taux initial de la fixation est de 40. En V, où l'état général a subi une certaine atteinte, ce taux s'élève à 60. En VII enfin, où la symptomatologie est plus accusée, il est de 80.

Mais plus intuitive encore nous paraît l'observation XIII. Il s'agit d'une femme de police, dont les manifestations de la syphilis secondaire ont été florides, et ont été précédées et accompagnées par des troubles très accentués de l'état général. Nous trouvons, en somme, chez elle, le même tableau clinique que celui d'une syphilis secondaire récente. A l'entrée de la malade, la fixation était de 140 unités, chiffre qui est rarement atteint par les syphilis secondaires les plus virulentes.

Une question se pose ici. Peut-on attribuer aux chiffres que nous avons trouvés, une valeur pronostique en ce qui concernera l'évolution ultérieure de la syphilis ? Notre expérience et notre pratique du malade sont hélas trop insuffisantes pour que nous puissions tirer des conclusions fermes. *A priori*, cependant, il ne semble pas qu'on puisse établir un rapport direct entre la grandeur des modifications sérologiques et la gravité qu'affectera plus tard la maladie. En effet, nous avons constaté que les chiffres les plus élevés étaient fournis par les syphilis « dermotropes ». Or, c'est un lieu commun que les variétés de syphilis qui aboutissement aux parasyphilis sont caractérisées par une absence à peu près totale des accidents secondaires. D'autre part, les syphilis secondaires à manifestations frustes ou réduites n'ont qu'un pouvoir

sensibilisant peu élevé (25 dans l'obs. XIV). Il faudrait donc admettre que ces formes, qui vont aboutir à la paralysie générale ou au tabes, voient, à un certain moment, leur pouvoir sensibilisant s'élever dans de fortes proportions, puisque ce pouvoir est toujours très élevé dans ces deux affections.

Mais nous le répétons : c'est une simple hypothèse que nous émettons, et nous nous garderons bien de lui attribuer la valeur d'un principe.

L'observation XV nous offre un tableau clinique qui correspond assez exactement au type de la syphilis maligne précoce décrit par Queyrat (1919). Il s'agit, en effet, d'une syphilis ulcéreuse et ulcéro-croûteuse à la période secondaire : trois à quatre mois après l'accident initial. Il existe une atteinte profonde de l'état général, avec une fièvre cachectisante qui ne cédera qu'à l'arsenobenzol. Notons qu'à l'entrée du malade, c'est-à-dire plusieurs mois après le début de la maladie, le pouvoir sensibilisant du sérum n'est que de 40, contrairement à ce qu'aurait pu laisser prévoir la profusion des accidents cutanés. Ce fait, serait, ici, en conformité avec l'opinion de Queyrat, qui prétend que le Wassermann devient tardivement positif dans la syphilis maligne précoce.

Syphilis tertiaires

Nous répétons une fois de plus que, dans notre étude des syphilis tertiaires, l'unité de grandeur portée en ordonnée correspond au 1/10 de celle dont nous nous sommes servi pour les syphilis secondaires. Il suffit d'être prévenu pour éviter la confusion.

Cette modification à notre échelle de mesure était nécessaire pour la facilité de l'étude de la courbe.

C'est qu'en effet, les syphilis tertiaires sont caractérisées par une diminution progressive de la grandeur de la sensibilisatrice. Faisons abstraction de l'observation I, où la fixation est de 2 unités, parce qu'elle représente une syphilis assez récente, et traitée ; et bornons notre examen à celui des courbes XVI à XXII. Il nous semble que, d'une manière générale, la grandeur de la sensibilisatrice est d'autant moins élevée que l'affection est plus ancienne et que le malade a été plus fréquemment traité.

C'est ainsi que dans l'observation XVI, une syphilis de 10 ans qui a été traitée à deux reprises, fixe 4 unités. Dans l'observation XXIII, l'atteinte initiale est plus récente, et un seul traitement a été institué : la fixation est de 6 unités. Dans l'observation XVII, malgré l'abondance et l'extension des lésions le chiffre des unités fixées ne s'élève qu'à 7 : il s'agit d'une syphilis très ancienne en date, peut-être de 25 années. Même remarque en ce qui concerne l'observation XX (fixation 3), qui concerne sans doute un cas d'hérédo-syphilis.

Le malade qui fait l'objet de l'observation XXVI a reçu plusieurs traitements intensifs : la fixation n'est que d'une unité. Au contraire, voici en XXII une syphilis de 12 ans, qui n'a pas été traitée et qui se manifeste par une sclérose linguale, et peut-être un syphilome de l'estomac : la sensibilisatrice atteint le chiffre élevé de 20.

L'observation XXI, au premier examen, est un peu déconcertante. Il s'agit d'une syphilis ancienne (de 28 ans) traitée autrefois par le mercure et qui se manifeste à nouveau en octobre 1920 par un syphilome chancriforme de la verge. A ce moment, le malade entre à Maringer et y suit un traitement. Il revient à l'hôpital en juillet 1921 porteur de deux nouvelles ulcérations. A ce moment, la

sensibilisatrice atteint le chiffre de 15, chiffre élevé qui ne confirme pas tout d'abord les conclusions que nous venons de tirer de notre étude. Mais nous avons fait remarquer qu'il s'agissait de syphilomes tertiaires chancriformes, que beaucoup d'auteurs, avec Gaucher et Gougerot, considèrent actuellement comme des accidents de « superinfection ». Quoi de surprenant, dans ces conditions, que la pénétration de nouveaux tréponèmes dans un organisme partiellement immunisé, détermine des réactions humorales nouvelles, en tout cas atténuées puisque l'infection première n'est pas encore éteinte. C'est une question que nous regrettons vivement n'avoir pu approfondir.

Quelle est maintenant la signification de cette atténuation des réactions humorales à la période tertiaire ? S'agit-il d'une diminution de la virulence du micro-organisme de la syphilis, ou au contraire d'une accoutumance de l'organisme du malade, ou bien encore d'un amoindrissement des réactions des humeurs qui expliquerait les rechutes tardives de la maladie. Nous ne savons pas exactement la cause du fait observé. Mais nous nous refusons, pour des raisons que nous avons exposées ailleurs, à considérer la séro-réaction de Wassermann comme une réaction d'immunité.

Parasyphilis

Nous n'en possédons que deux cas : un tabes (observat. XXVII) et une paralysie générale (obs. XXVIII).

Chez notre tabes la fixation n'est que de deux unités, et le Wassermann est négatif dans le liquide céphalo-rachidien. Ce résultat ne peut-être attribué à un traitement bien conduit, car celui-ci a été à peu près nul. Mais

il s'agit ici d'un tabe ancien, datant d'onze ans au minimum, et tous les auteurs savent que les réactions humorales s'atténuent avec le temps, chez les tabétiques.

Il n'en est pas de même en ce qui concerne la paralysie générale, où la richesse en sensibilisatrice du sérum et du liquide céphalo-rachidien, reste toujours très élevée, même jusqu'à la période terminale si le malade n'a pas été traité. Chez eux, le Wassermann reste longtemps hyperpositif (Sicard, Milian). Chez notre malade de l'observation XXVIII), après deux traitements conduits avec une intensité moyenne, l'antigène fixait encore 80 unités.

Variations de la sensibilisatrice sous l'influence du traitement arsenical

Nous posons en principe que le traitement par l'arsenobenzol fait baisser le pouvoir sensibilisant des sérums syphilitiques dans tous les cas (1). Il n'en est pas, à notre connaissance, qui soit réfractaire, et les Wassermann dits « irréductibles » (Milian, Sicard), devraient être plutôt dénommés « lentement », « difficilement » réductibles.

Dans ces conditions, l'on conçoit que les variations de la sensibilisatrice soient représentées par des courbes très différentes les unes des autres — ce que démontrent nos observations. Comme tout à l'heure, nous répartirons les cas étudiés en trois catégories : syphilis récentes, syphilis anciennes et parasyphilis.

---

(1) Ce n'est point à dire qu'on n'obtienne pas le même résultat avec le traitement mercuriel ; mais, dans ce cas, c'est dans des proportions beaucoup plus faibles et d'une façon beaucoup moins rapide.

Syphilis secondaires

C'est ici que nous observons les plus belles chutes du pouvoir sensibilisateur des sérums. D'une façon assez générale, malgré qu'elle ne soit pas constante, l'abaissement du taux de la fixation est d'autant plus marqué que le taux initial de cette fixation était plus élevée.

C'est ainsi que, par rapport au chiffre initial, la fixation est réduite :

Dans l'observation	XIII	à 1/14	(grand. init.	140)
—	XII	à 1/7	(—	140)
—	IX	à 1/6	(—	120)
—	V	à 1/6	(—	60)
—	III	à 3/8	(—	80)
—	IV	à 1/8	(—	40)
—	VIII	à 3/8	(—	40)
—	X	à 1/4	(—	40)

Cependant, l'observation XI nous montre une réduction à 3/25 du taux initial 25.

Cet exposé n'a, d'ailleurs, qu'une valeur démonstrative générale, concernant l'action du traitement spécifique. Il nous reste à étudier : 1) l'action du médicament suivant la dose injectée ; 2) la vitesse de cette action sur les modifications humorales ; 3) son efficacité à échéance plus ou moins longue après cessation du traitement.

1) Les doses faibles de 0,15, 0,30, 0,45 ne modifient en rien le taux de la fixation, que celui-ci soit bas ou élevé (obs. I et II).

Nous ne savons pas si de petites doses, fréquemment répétées, de 0,15 ou de 0,30 centigr., comme les pratiquent Sicard et Poulard, n'amènent pas un amoindrisse-

ment du pouvoir sensibilisateur. Ce sont des méthodes que, pour des raisons multiples, nous n'utilisons que d'une manière tout à fait exceptionnelle. Mais, *a priori*, nous pouvons conclure de nos observations que l'action sur les humeurs est moins énergique que par la méthode des doses progressives et discontinues.

2) Une dose moyenne de 0 gr. 60, dans tous les cas et à des degrés variables, a diminué le titre de la fixation. Cette réduction a été de :

7	unités dans	l'observation XIV
20	—	III
20	—	IV
20	—	VII
38	—	VI
45	—	V
60	—	XII
100	—	XIII

L'intensité d'action de la première dose utile paraît bien être en rapport direct avec la grandeur initiale de la sensibilisatrice.

Mais ce sont surtout les doses fortes de novarsenobenzol (0,75 et 0,90 centigr.) qui déterminent une chute rapide de la sensibilisation.

A cet égard la plupart de nos observations sont démonstratives. Nous en citerons deux qui sont particulièrement convaincantes.

Dans l'observation IX, le taux de la fixation, élevé encore à 100 unités après une dose de 0 gr. 75, tombe à 20 après l'administration de 3 doses à 0,90.

En XV (syphilis maligne précoce), la fixation tombe de 40 à 4 après un traitement qui comporte trois doses à

0 gr. 90. Ce résultat semble bien démontrer : d'une part, la nécessité d'un traitement déterminé par des doses fortes, plusieurs fois répétées (1) ; d'autre part, les bons effets obtenus par l'arsenobenzol sur la syphilis maligne précoce si rebelle au mercure (2).

2) Malgré la rapidité de son action, l'effet de l'arsenobenzol sur les humeurs ne se fait pas encore sentir vingt-quatre heures après l'injection d'une dose de 0 gr. 75 (obs. III).

Un certain résultat est obtenu au bout du 3e jour (même avec des doses moyennes de 0 gr. 60) (obs. IV, VII) ; elle est encore plus certaine du 4e au 6e jour (la plupart des observations). Elle est sensible au 7e jour, surtout après des doses fortes (obs. IX, XI, XII).

3) Après la suspension du traitement arsenical, le pouvoir sensibilisateur se relève dans presque tous les cas. C'est une notion que nous étudierons avec plus de développement au paragraphe des syphilis tertiaires. Bornons-nous ici à commenter deux observations :

Observation III. — Trois semaines après cessation d'un traitement qui a comporté 3 doses de 0 gr. 75 (ce qui nous avait paru suffisant pour une femme du poids de 54 kilos), l'intensité de la fixation monte de 10 unités (de 30 à 40). Cette réascension est signalée, cliniquement, par de la céphalée et de l'asthénie.

Nous pensons que cette manifestation sérologique était le prélude d'une récidive d'accidents secondaires. Ce fait semble donner raison à la pratique de certains syphili-

---

(1) Opinion admise d'ailleurs, maintenant, par la plupart des auteurs qui ont envisagé la question du point de vue clinique.

(2) Ainsi que l'avait démontré Queyrat.

graphes qui prescrivent de reprendre le traitement après trois semaines (Leredde) ou un mois (Hudelo, Queyrat, Marcel Pinard) de repos pour éviter les rechutes. En tout cas, du point de vue sérologique, cette méthode ne serait point d'une application constante, puïsque l'observation X nous présente le curieux fait suivant :

Une semaine après la dernière dose de 0,75, la fixation est de 30.

Deux semaines après, elle tombe à 10.

L'étude comparative de ces deux observations montre bien quel est l'intérêt des méthodes quantitatives.

Syphilis tertiaires

Ce que nous venons de dire des syphilis secondaires nous dispensera de développements au sujet des syphilis tertiaires.

Une fois de plus, nous pouvons dire que la puissance de l'action du traitement est commandée par la grandeur initiale de la sensibilisatrice.

Ainsi le taux de la fixation tombe de 8 à 3 dans l'observation XXIV ; de 6 à 1 dans l'observation XXII ; de 15 à 6 dans l'observation XXI.

Quelquefois, la réduction est difficilement obtenue ; elle ne consiste qu'en 3 ou 4 unités (obs. XVI, XVII, XIX), une unité même (obs. XX). Elle ne se maintient pas d'ailleurs et, au bout d'un temps qui varie entre deux et trois semaines, se produit une réascension d'une ou deux unités (obs. XVI, XVII, XIX).

Dans un cas (obs. XVIII), une fixation de 2 unités n'a pas été réduite, malgré un traitement assez fort. Dans ce cas, il est vrai, l'amélioration clinique avait été obtenue malgré la persistance des mêmes données sérologiques.

Enfin, dans deux cas (obs. XV et XXVI), un taux de fixation d'une unité n'a pu être transformé, et ceci, dans l'observation XXVI, en dépit d'un traitement qui a comporté 3 doses à 0 gr. 90 de novarsenobenzol.

S'agirait-il ici de l'espèce appelée « Wassermann irréductibles » ? Nous répondons nettement par la négative, car la fixation d'une unité constitue, dans notre système, l'erreur possible et, par suite, ne possède qu'une valeur toute relative.

Représenteraient mieux des types de Wassermann dits irréductibles le diagramme XX, où la modification est très lente ; et en outre les graphiques XVI, XVII et XIX où la réascension s'est produite rapidement après les traitements.

Parasyphilis

Chez notre tabes (obs. XXVII), une fixation de 2 unités n'a été modifiée en rien par le traitement spécifique.

Très intéressante est l'observation XXVIII d'une paralysie générale, traitée à deux reprises déjà avant nos études sérologiques. La grandeur de la sensibilisatrice tombe de 80 à 4, par un traitement à doses fortes et répétées, et se maintenait à ce niveau cinq semaines encore après le traitement. En même temps se produisait, dans les régions cliniques, une amélioration manifeste, ainsi que l'expose notre observation.

A titre documentaire, nous citerons quelques titrages de liquides céphalo-rachidiens chez des paralytiques généraux, avant tout traitement :

A.....	24 unités
B.....	25 —
C.....	30 —

D..... 15 —
E..... 10 —
F..... 25 —

Nous regrettons vivement n'avoir pu pratiquer des titrages en série, chez le même malade, au cours et à la suite du traitement. Ils éclaireraient d'un jour singulier, croyons-nous, la pathogénie de la paralysie générale et son arséno-résistance. On remarquera, en effet, combien le taux de la fixation est élevé, dans ces cas, et beaucoup d'auteurs pensent que le Wassermann est irréductible dans les céphalo-rachidiens des paralytiques généraux.

Or, pas plus que dans les sérums, nous ne croyons qu'il existe ici de Wassermann irréductibles. Ici encore, la méthode quantitative démontrerait la diminution très lente, difficilement acquise, du pouvoir sensibilisant du liquide, sous l'influence du traitement arsenical. Sans doute aussi observerait-on une réascension rapide du taux de la fixation après cessation du traitement.

Cette méthode quantitative préciserait les indications et la méthode du traitement, et démontrerait ce fait : la paralysie générale est causée par une virulence particulière du tréponème, plus grande que dans les autres formes de la syphilis cérébro-méningée, où le taux de la fixation est moins élevé, et moins difficilement réductible. La paralysie générale se comporte comme une syphilis toujours jeune, toujours vivace — et nous avons admis, dans les syphilis secondaires, que la virulence est en rapport avec le taux de la fixation.

C'est un sujet que nous ne pouvons développer davantage, car il sortirait du cadre de notre travail.

Influence du traitement arsenical, en cas de syphilis et en l'absence de syphilis, sur la séro-réaction

Le 27 novembre 1920, A. Strickler, G. Munson et D. Sidlick font paraître, dans le *Journal of the American Medical Association* (t. LXXV, n° 22), une étrange communication que nous résumons en quelques termes :

L'arsenobenzol, en injections intra-veineuses, peut faire apparaître une réaction de Wassermann positive chez des sujets manifestement indemnes de syphilis (16 sujets sur 24 traités pour des dermatoses variées (1). Ce phénomène apparaîtrait quelquefois dès les premières piqûres ; en d'autres circonstances, il se montrerait après la septième ou la huitième. — La séro-réaction se maintient positive pendant un temps plus ou moins prolongé après cessation du traitement. — Dans aucun des cas envisagés, il ne pouvait s'agir d'une réactivation.

De l'ensemble de leurs observations, les auteurs américains tirent la conclusion suivante : c'est le traitement arsenical intensif et prolongé qui est la cause des réactions positives longtemps persistantes, Wassermann dits « irré-

(1) Nous nous croyons autorisé à faire des réserves au sujet de ces Wassermann qui étaient ou « modérément », ou « faiblement » positifs, ou « douteux ».

ductibles ». Et, à leur avis, la séro-réaction ne peut servir de guide dans le traitement de la syphilis.

Cette opinion, si elle s'accréditait dans les milieux médicaux, aurait les plus graves conséquences. Et en opposition avec elle, nous donnerons les résultats de l'expérience que nous avons acquise au service de notre Maître, le Professeur Louis Spillmann :

1° Chez six malades soumis au traitement arsenical pour des dermatoses variées (un lupus érythémateux, deux psoriasis, une érythrodermie prémycosique, deux mycoses), nous n'avons trouvé, à aucun moment, un Wassermann positif.

2° En aucun cas, par nous observé, le traitement au novarsenobenol (quelles que fussent les doses employées) n'a augmenté le pouvoir fixateur de l'antigène. Et c'est ici, qu'une fois de plus, se vérifie par la clinique la supériorité d'une méthode d'évaluation quantitative sur des méthodes qui donnent des résultats « modérément » ou « faiblement » positifs, ou « douteux ». Nous n'en voulons pour preuve que les 28 observations que nous venons de publier. — Faut-il néanmoins d'autres arguments ? Nous citerons alors trente cas concernant des syphilitiques primaires traités au début de leur affection. Dans un but de stérilisation rapide, nous avons pratiqué à ces malades trois ou quatre séries de novarsenobenzol, à des doses fortes et massives (de 5 à 7 gr. par série), sans que jamais ni à un moment quelconque, le Wassermann ne fut devenu positif chez ces malades.

S'il est encore besoin d'autres précisions, nous rapporterons l'étude de quatre-vingt-dix-huit observations de syphilis secondaires ou tertiaires dont le Wassermann était positif avant toute intervention médicamenteuse.

Sous l'influence de traitements arsenicaux menés avec une intensité moyenne ou forte (4 à 6 gr. de novarsenobenzol), nous avons vu ces sérums perdre leur pouvoir sensibilisant au bout d'un temps variable, c'est vrai, mais d'une façon à peu près constante. Le Wassermann devenu négatif chez ces malades, persista négatif quand bien même ils continuaient de suivre des traitements arsenicaux de sécurité.

3° Dans la syphilis, à toutes ses périodes, le traitement arsenical amène une dégradation progressive du pouvoir sensibilisant des sérums. Ceci est vrai à toutes les périodes de la maladie : secondaire, tertiaire et quaternaire (parasyphilis).

La réactivation. — L'apparition de ces Wassermann paradoxaux ne serait-elle point la révélation d'une syphilis latente, plus ou moins ancienne ? Touchant les cas de leur expérimentation, les auteurs américains répondent par la négative : leurs malades étaient manifestement indemnes de toute syphilis et en aucune manière il ne pouvait s'agir d'une réactivation.

En ce qui nous concerne, nous avons obtenu la réactivation d'un Wassermann négatif dans deux cas seulement (un homme et une femme). Il s'agissait de deux malades dont la date de l'infection initiale n'était pas très éloignée : trois et six ans. Tous deux étaient atteints de syphilides ulcéro-croûteuses d'allure serpigineuse et d'aspect torpide. Chez tous deux, la réactivation fut précoce et apparut huit jours après une injection de 0 gr. 45 de novarsenobenzol.

Chez trente autres malades dont la syphilis remontait à des époques très variables (entre 3 et 30 ans), nous

avons tenté l'épreuve de la réactivation de la façon suivante :

Nous pratiquons trois ou quatre injections de novarsenobenzol de 0 gr. 15 à 0 gr. 45 ou 0 gr. 60.

Ensuite, prise de sang chaque huit jours pendant trois semaines. En aucun cas ni à aucun moment, nous n'avons obtenu la réactivation.

Pour résumer en quelques lignes cette étude générale de l'action des arsenobenzènes sur le pouvoir sensibilisant des sérums, nous dirons :

1) Le traitement par le novarsenobenzol ne fait jamais apparaître une réaction de Wassermann positive chez des sujets non syphilitiques. Si le fait se produit, c'est qu'il s'agit de la réactivation d'une syphilis latente, mais encore virulente. Cette éventualité se présente rarement d'ailleurs.

2) Le traitement arsenical est doué, constamment, d'une action amoindrissante sur le pouvoir sensibilisant des sérums. Cette action, éminemment variable suivant les circonstances et le traitement institué, est démontrée par nos observations.

CONCLUSIONS

Nous avons fait remarquer quelles obscurités entourent encore le séro-diagnostic de la syphilis. Son mécanisme n'est pas d'une simplicité telle qu'il puisse être élucidé par quelques considérations d'ordre physique ou chimique, si ingénieuses qu'elles soient. Ainsi que nous l'avons fait ressortir, nous pensons que la fixation de l'alexine résulte de phénomènes d'adsorption, et que l'étude approfondie de ces phénomènes résoudra bien des problèmes de sérologie.

Ce qui nous paraît incontestable, ce sont les bons résultats que l'on peut obtenir par ce procédé pour le diagnostic de la syphilis. A cet égard, nous regrettons de n'être pas en accord parfait avec certains Maîtres éminents de la syphiligraphie et de la médecine. En ce qui nous concerne, à aucun moment nous n'avons eu à constater la « valeur relative » et encore moins la « non-valeur» de la réaction de Wassermann. Jamais nous n'avons eu à nous plaindre de ses « méfaits », ni à redouter ses « dangers ».

Rien ne vaut d'ailleurs, pour fixer les idées, que des chiffres, et nous en citerons quelques-uns. Sur 196 cas de syphilis secondaires et tertiaires par nous observés, le

Wassermann a été constamment positif (1), et le diagnostic fut confirmé par l'épreuve du traitement. Nous avons englobé, dans notre statistique, les syphilis tertiaires, et nous en concluerions très volontiers qu'elles donnent toujours des Wassermann positifs. Nous ferons exception, cependant, pour certaines formes de la syphilis cérébrale et pour l'hérédo-syphilis tardive où le traitement spécifique donne de bons résultats, malgré la présence d'un Wassermann négatif. Celui-ci n'est pas d'ailleurs, à notre avis, comme à celui de la plupart des syphiligraphes, un critérium de guérison ni une indication à suspendre le traitement. Ce qui le prouve d'ailleurs, c'est que les enfants issus de mères syphilitiques, ayant un Wassermann négatif, peuvent présenter des tares de nature incontestablement syphilitique. Et nous admettrons, en principe, que des lésions spécifiques des téguments ou des viscères peuvent évoluer chez un syphilitique ancien, en l'absence d'un Wassermann positif.

Il reste à examiner la deuxième face du problème, dont la solution peut avoir de si graves conséquences. Une réaction de Wassermann positive, en l'absence de signes cliniques, doit-elle être toujours considérée comme la révélation d'une syphilis latente ? N'y a-t-il aucune cause d'erreurs ; en particulier, certaines infections aiguës ou chroniques ne peuvent-elles déterminer le même trouble de l'équilibre humoral qui caractérise la syphilis ?

Nous avons déclaré plus haut (p. 79) ce que nous pensions du Wassermann pratiqué au cours des infections aiguës : scarlatine, pneumonie, paludisme, etc. D'ailleurs,

(1) Sauf pour deux cas, que nous avons cités, et où nous avons obtenu la réactivation.

pour éviter tout mécompte — s'il pouvait s'en trouver — il suffirait de suivre le conseil d'I. de Jong et A. Martin (1917) : éviter de pratiquer l'examen du sang lors de la pleine crise pyrétique. De cette manière, on éviterait d'attribuer des Wassermann positifs à des paludéens qui n'ont pas eu la syphilis.

Notre opinion est la même en ce qui concerne la lèpre. Alors que Jeanselme et Vernes prétendent que le sérum des lépreux donne souvent des réactions positives, Mathis et Baujean, Lasseur obtiennent des résultats constamment négatifs, sauf lorsque la syphilis coexiste avec la lèpre.

Ne sont-elles pas, d'ailleurs, très suggestives, les quelques « surprises du Wassermann » publiée par Bergeron (1921) ? Il s'agit de malades à qui, par méprise, on a pratiqué un Wassermann. A la surprise générale, celui-ci est découvert positif ; mais; en examinant soigneusement le malade, on retrouve quelques stigmates discrets de la maladie.

Nous ajouterons que, dans 12 cas où le Wassermann nous semblait paradoxalement positif, nous avons pu en retrouver la cause dans une syphilis ignorée ou méconnue. Cette syphilis nous a été révélée par l'interrogatoire, par les symptômes morbides ou les stigmates qui existaient (céphalée nocturne, irrégularité et inégalité pupillaires, signes d'Argyll-Robertson, leucoplasie, dystrophies dentaires, etc.). Nous sommes donc bien en droit d'admettre que, dans les très rares cas où nous rencontrons un Wassermann positif sans aucun stigmate apparent, il s'agisse d'une syphilis absolument latente.

Et, en terminant ce travail, nous affirmons une fois de plus avec force, toute la confiance que nous avons en une

méthode qui nous a donné toujours des résultats fidèles et constants, précieux autant pour le médecin que pour le malade.

Si parfois elle cause de véritables méfaits, la faute en incombe à des opérateurs inexpérimentés ou maladroits, qui souvent utilisent une technique défectueuse. A maintes reprises, et souvent trop tard pour que nous ayons pu agir efficacement, il nous a été donner de constater de pareils désastres. La technique est d'une manœuvre délicate, et ne s'improvise pas sérologiste qui désire l'être, même quand, par ailleurs, on possède des connaissances étendues en matière de clinique et de laboratoire.

Entre des mains expertes, au contraire, nous le proclamons bien haut, la réaction de Bordet-Wassermann est un excellent procédé de séro-diagnostic de la syphilis. Une méthode éprouvée, une technique impeccable, un opérateur habile : tout est là.

Vu :
Nancy, le 7 octobre 1921.
Le Président de la thèse,
L. Spillmann.

Vu :
Nancy, le 13 octobre 1921.
Pour le Doyen,
L. Garnier.

Vu et permis d'imprimer :
Nancy, le 14 octobre 1921.
Le Recteur de l'Académie,
Ch. Adam,
Membre de l'Institut.

BIBLIOGRAPHIE

Andronesco (E.) et Saratzeano (F.). — Valeur de la réaction de Wassermann dans le diagnostic de l'Hérédo-Syphilis (*Presse Médicale* du 3 avril 1912, n° 27, p. 271).

Ammanhaüser. — Contribution au séro-diagnostic de la Syphilis par la réaction de floculatîon de Sachs-Georgi (*Centralblatt für Baktériologie*, t. LXXXIV, p. 621, 1920).

Arlo (J.). — Recherches sur les relations qui peuvent exister entre la précipitation et la fixation du complément (*C. R. Société de Biologie*, 25 avril 1914 ,p. 632).

Arrhénius (S.). — Expériencès sur l'hémolyse (*Biochemische Zeitschrift*, t. XI, 27 juin 1908, p. 161-171).

Arthus (M.). — *De l'anaphylaxie à l'immunité*. Paris, Maloine, 1921.

André et Portmann. — Réaction de l'antigène appliquée à l'étude des différents types de bacilles tuberculeux et à celle de laits tuberculeux (*C. R. Soc. Biol.*, 1er juillet 1913, p. 71).

Bauer (R.). — Sur le mécanisme de la réaction de Wassermann (*Wiener Klinische Wochenschrift*, nos 1 et 4, 1912, p. 155).

Bayet et Renaux. — Le séro-diagnostic de la Syphilis (*Journal Médical de Bruxelles*, 11 et 18 février 1909, p. 91-97).

Bergeron (A.). — Les Surprises du Wassermann. Quelques faits cliniques (*Presse Médicale*, 2 juin 1920, n° 36, p. 1).

Bering (Fr.). — Quelle est l'utilité de la séro-réaction pour le diagnostic, le pronostic et le traitement de la Syphilis (*Archiv für Dermatologie und Syphilis*, 1909, t. 98, p. 301).

Bittorf et Schidorsky. — Recherches expérimentales sur la nature de la réaction de Wassermann (*Berliner Klinische Wochenschrift*, 14 octobre 1912, p. 1990).

Blanck et Friedmann (U.). — Des modifications thermo-réversibles observées dans les extraits alcooliques de foie au cours de la réaction de Wassermann (*Zeitschrift für Immunitätsforschung*, I, original, t. IV, 16 décembre 1909).

Boas (H.). — Réaction de Wassermann (*C. R. Société Scandinave de Dermatologie*, mai 1910).

Boas (H.) et Neve (G.). — La réaction de Wassermann dans la démence paralytique (*Berlin. Klin. Wochensch.*, 18 juillet 1910, p. 1368-1369).

Boidin (L.) et Fiessinger (Noël). — Réaction de fixation de Bordet-Gengou, dans ses rapports avec l'immunité naturelle contre le charbon. — Influence des propriétés physico-chimiques des sérums (*C. R. Soc. Biol.*, 4 juillet 1908, p. 32).

Boidin (L.) et Flandin (Ch.). — Pouvoir antihémolytique des sérums humains vis-à-vis de la saponine, dans ses rapports avec le taux de la cholestérinémie (*C. R. Soc. Biol.*, t. LXXI, 11 nov. 1911, p. 402).

Bordet et Gengou. — La coagulation des globules rouges par les mélanges des anticorps et des antigènes albumineux (*Cetralblatt f. Bakt.*, I, origin., t. LVIII, 1911, p. 330-338).

Bordet et Ruelens. — L'antigène syphilitique de l'Institut Pasteur de Bruxelles. Réunion de la Société belge de Biologie, 22 fév. 1919, in *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXXII, p. 880, 1919).

Bordet. — *Traité de l'immunité dans ses rapports avec les maladies infectieuses*. Paris, Masson, 1921.

Bory (Louis). — Sur la nature des composants de la sigma-réaction (*C. R. Soc. Biol.*, 9 fév. 1918, p. 128).

Bory. — Rôles respectifs de la sérine et de la globuline dans la sigma-réaction (*C. R. Soc. Biol.*, 9 mars 1918).

Bran (H.). — Contribution à l'étude du complément (*Bioch. Zeitsch.*, t. XXXI, 23 févr. 1911, pp. 65-112).

Bronfenbrenner (Jacob) et Noguchi (Hideyo). — Etude biologique du phénomène dit de dédoublement du complément (*Journ. of exper. Medicine*, t. XV, juin 1912, pp. 598-624 et 625-643).

Browning (Carl H.) et Cruicksbank (John). — L'action de la cholestérine et de ses dérivés lécithiniques comme antigène

syphilitique et comme hémolysine, avec le venin de cobra (*Journ. of path. and bact. 6 oct.*, t. XVI, oct. 1911, p. 225).

Brück. — Le séro-diagnostic de la syphilis d'après Wassermann, Neisser et Brück (*Archiv f. Dermat. u. Syph.*, t. XCI, p. 337).

Busila (V.). — Une modification du procédé Bauer-Hecht (*Rivista Strintelor medicale*, n° 10, octobre 1910, p. 838).

Buxton (B. H.) et Rahé (H.). — Effets de la dilution sur la floculation des colloïdes (*Journ. of. med. research*, t. XV, février et avril 1909, pp. 136 et 311-325).

Calmette, Breton et Couvreur. — Application pratique de la réaction de Wassermann au diagnostic de la syphilis chez les nouveaux-nés (*C. R. Soc. Biol*, 18 février 1911, p. 238).

Calmette et Massol. - Sur la préparation des antigènes tuberculeux (*C. R .Soc. Biol.*, 28 oct. 1911, p. 341).

Calmette et Massol. — Détermination du pouvoir antigène des diverses tuberculines, et titrage des sensibilisatrices ou anticorps de sérums de tuberculeux (*C. R. Soc. Biol.*, 6 janvier 1912, p. 15).

Calmette et Massol. — Peut-on attribuer l'action anticomplémentaire de certains sérums à la présence d'un antigène et de l'anticorps correspondant ? (*C. R. Soc. Biol.*, 20 juin 1914, p. 138).

Chabanier (H.), Lebert (M^lle^ L.) et Betances (L.-M.). — Une technique simple et sûre de la réaction de fixation dans la syphilis (*C. R. Soc. Biol.*, 2 juin 1917, p. 543).

Corrazini (J.). — *Contribution à l'étude de la réaction de Sachs et Georgi pour le séro-diagnostic de la syphilis.* Thèse de Lyon, 1921.

Daumas (A.). — Du rôle de l'antigène dans la réaction de Bordet-Wassermann, et des divergences entre les antigènes à base de foie et ceux à base de cœur (Soc. Biol. de Marseille, 20 avril 1290, in *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXXIII, 1920, p. 536).

Dean (H. R.). — *Sur les facteurs qui interviennent dans l'agglutination* (Procedings of the Royal Society, séance du 7 déc. 1911).

Desmoulières (A.). — L'antigène dans la réaction de Wassermann (*C. R. Académie des Sciences*, t. CLV, 23 sept. 1912,

p. 593, 4 nov. 1912, p. 927, 25 nov. 1912, p. 1110 ; t. CLVI, 27 janv. 1913, p. 338).

Desmoulières (A.). — L'antigène dans la réaction de Wassermann (*Ann. des Maladies Vénériennes;* février 1913, n° 2, p. 113).

Desmoulières (A.). — L'antigène dans la réaction de Wassermann (*Presse Médicale,* 5 nov. 1913, n° 90, p. 898).

Duclaux (J.). — *Les Colloïdes.* Paris, Gauthier-Villars, 1920.

Dudumi (V.) et Saratzeano (F.). — La réaction de Wassermann en dermatologie (*Ann. de Dermat.,* 1913, 5° sér., t. IV, p. 601-616).

Durupt (M.). — Des causes d'erreur, dans la réaction de Wassermann, dues à l'antigène (*C. R. Soc. de Biologie,* 10 janvier 1920, p. 2).

Durupt (M.). — De la spécificité de la réaction de Wassermann (*Presse Médicale,* 11 sept. 1920, n° 65, p. 636).

Eschbach (H.) et Duhot (E.). — Sur la saturation du pouvoir hémolytique des sérums frais, dans le séro-diagnostic de la syphilis (*C. R. Soc. Biologie,* 10 mai 1919, p. 452).

Fischer et Mayer. — Valeur de la séro-réaction de Wassermann dans la syphilis (*Deutsche Médizinische Wochenschrift,* 26 déc. 1907, n° 52, p. 2169).

Friedmann (I. M.) et Sachs (Fr.). — Relations entre les savons et les hémolysines du sérum (*Bioch. Zeitschr.,* t. XII, 8 août 1908, pp. 259-289).

Friedmann (Ulrich) et Rozenblatt (Henryka). — Des rapports entre les savons du sérum et les propriétés anticomplémentaires des séroglobulines (*Zeitsch. f. Immünitätsf.,* I, origin., t. XIV, pp. 42-69).

Freund (Julius). — Réaction de coagulation de Hirschfeld-Klinger dans la syphilis (*Deutsch. Mediz. Woch.,* 26 sept. 1918, p. 1078).

Garin et Laurent. — Comparaison entre les réactions de Wassermann, de Porges-Meier et de Bauer-Tapie (*Bull. Soc. Méd. des Hôpitaux,* 31 mai 1910).

Gaté et Papacostas. — Une nouvelle réaction des sérums syphilitiques : la formol-gélification (Soc. Biol. de Lille du 13 nov. 1920, in *C. R. Soc. Biol.,* t. LXXXIII, p. 1342).

Gatz et Inaba. — Théorie de la réaction de Wassermann (*Bioch. Zeitschr.*, t. XXVIII, 25 oct. 1910, pp. 374-391).

Gaucher, Paris et Sabareanu. — La réaction de fixation chez les syphilitiques, au point de vue diagnostique, thérapeutique et pronostique (*Bull. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, n° 3, 17 févr. 1910, p. 78).

Gérard (P.). — Etude comparative du séro-diagnostic de la syphilis par la réaction de Wassermann sensibilisée, et par la réaction au sérum non chauffé (*C. R. Soc. Biol.*, 9 févr. 1918, p. 124).

Goss (M.-V.). — Nouveau procédé pour préparer l'antigène de la réaction de Wassermann (*Zeitschr. f. Immunitäts*, I, origin., t. XVII, p. 99).

Gramenitzky (M.). — Sur la régénération du complément chauffé (*Bioch. Zeitschr.*, t. XXXVIII, 10 févr. 1912, pp. 501-515).

Guillain, Laroche et Léchelle. — Etude comparative de la réaction du benjoin colloïdal et de la réaction de la gomme-mastic (*C. R. Soc. Biol.*, 6 nov. 1920, p. 1380, et 4 déc. 1920, p. 1518).

Haguenau (J.). — De l'emploi de l'or colloïdal sensibilisé par la réaction de Lange. — Les résultats de la réaction de Lange dans la Paralysie générale (*C. R. Soc. Biol.*, 30 oct. 1920, p. 1351, et 6 nov. 1920, p. 1375).

Hallion et Bauer. — Utilité de l'évaluation du pouvoir hémolytique naturel des sérums dans le séro-diagnostic de la syphilis par la méthode de Hecht (*C. R. Soc. Biol.*, 29 oct. 1910, p. 805).

Hecht (Hugo). — Technique de la séro-réaction dans la syphilis (*Zeitschr. f. Immunitätsforsch.*, t. V, 4 mai 1910, pp. 572-579).

Hecht (Hugo). — Réaction de Wassermann et précipitation (*Zeitschr. f. Immunitätsf. origin.*, t. XXIV, 23 nov. 1915, p. 258).

Heller (Ludwig). — Contribution à l'étude chimique de la réaction de Wassermann (*Bioch. Zeistchr.*, t. XC, sept. 1918, pp. 166-172).

Henri (Victor). — Influence de la quantité de sérum de chien

sur l'hémolyse des globules rouges de poulet (*C. R. Soc. Biol.*, 14 janv. 1905, p. 28).

Henri (Victor) et Lévy (M^lle^ J.). — Hémolyse par les mélanges d'hydrate de fer colloïdal et de saponine. Influence de la quantité de globules. Rapprochement avec les hémolysines (*C. R. Soc. Biol.*, 21 juillet 1906, p. 236).

Hirsch. — Réaction de Wassermann et paludisme (*Zeitschr. f. Hygien.*, t. LXXXIV, 1917, p. 323).

Iscovesco (Henri). — Les lipoïdes des globules rouges du sang. Les antihémolysines (*C. R. Soc. de Biol.*, 22 fév. 1908, p. 84).

Iscovesco (Henri). — Les lipoïdes du sang. La cholestérine. Pouvoir antihémolytique. Emploi thérapeutique (*C. R. Soc. Biol.*, 7 mars 1908, p. 118).

Jacobstahl (Erwin). — Essai d'un séro-diagnostic optique de la syphilis (*Zeitschr. f. Immunitäts f.*, I, origin., t. VIII, 7 novembre 1910, pp. 107-128).

Jeanselme et Vernes. — De la réaction de Wassermann appliquée au traitement de la syphilis (*Paris Médical*, mars 1912).

Johnson-Blohm (G.). — Influence de la cholestérine sur l'hémolyse (*Zeitschr. f. physiol. Chemie, t. LXXXV*, 1-2-15 mai 1913, pp. 59-67).

Joltrain. — *Nouvelles méthodes de séro-diagnostic.* Paris, 1910, p. 50).

Jong (S.-I. de). — Paludisme et réaction de Bordet-Wassermann (*Bul.. Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, n° 1, 10 janv. 1919, p. 3).

Kopaczewski. — Les caractères physico-chimiques du sérum au point de vue de la réaction de Bordet-Wassermann (*C. R. Soc. Biol.*, 6 déc. 1919, p. 1269).

Landsteiner et Raubitschek. — Sur l'absorption des immuninisines (*Biochem. Zeitschr.*, t. XV, 10 déc. 1908, pp. 33-52).

Latapie (A.). — La séro-réaction de la syphilis. Procédé simplifié. Préparation de l'antigène (*C. R. Soc. Biol.*, 3 mars 1917, p. 270).

Leredde et Rubinstein. — Séro-diagnostic de la syphilis. Influence de la température sur la réaction de fixation (*C. R. Soc. Biol.*, 21 mars 1914, p. 485).

Leredde et Rubinstein. — La standardisation de la réaction

de Wasser mann (Presse Médicale, 3 juillet 1920, n° 45, p. 1).

Le Sourd et Pagniez. — Valeur diagnostique de la réaction de Porges dans la syphilis (*Gazette des Hôpitaux*, 11 nov. 1909).

Lesser (Fritz). — La réaction de Meinicke au cours de la syphilis (*Münchener Medizinische Wochenschrift*, 6 août 1918, p. 875).

Letulle (Maurice) et Bergeron (André). — Réaction de Wassermann et Syphilis latente au cours des cirrhoses et des néphrites chroniques (*Presse Médicale*, 21 sept. 1912, n° 77, p. 777).

Letulle (Raymond). — La technique de Calmette et Massol pour la réaction de Bordet-Wassermann (*Presse Médicale*, 28 août 1920, n° 60, p. 588).

Levaditi et Yamanouchi. — Séro-réaction de la Syphilis et de la Paralysie générale (*C. R. Soc. Biol.*, 11 janv. 1908, p. 27).

Levaditi et Yamanouchi. — Séro-réaction de la Syphilis et de la Paralysie générale (*C. R. Soc. Biol.*, 29 févr. 1908, p. 89).

Levaditi, Ravaut et Yamanouchi. — Localisation nerveuse de la syphilis et propriétés du liquide céphalo-rachidien (*C. R. Soc. Biol.*, 9 mai 1908, p. 332).

Liebermann et Fenyvessy. — Sur la nature lipoïde du complément (*Zeitschr. f. Immunitäts f.* I, origin., t. XIII, p. 695-702).

Liefmann (H.) et Cohn (N.). — Rôle des lipoïdes dans l'hémolyse par le complément (*Zeitschr. f. Immunitäts f.* I, origin., t. VI, 22 juin 1910, pp. 88-100).

Liefmann, Cohn (N.) et Orloff. — Des hypothèses relatives à la nature lipoïdique du complément (*Zeitschr. f. Immunitätsf.* I, origin., t. XIII, pp. 150-165).

Löps (M.). — Réactions de Wassermann et de Sachs-Georgi (*Deutsche Mediz. Woch.*, 22 mai 1919, p. 579).

Löwenberg (Max). — Séro-diagnostic de la syphilis par la réaction de Porges (*Deutsche Mediz. Wochenschr.*, 1er sept. 1910, p. 1609).

Mac Donagh. — Valeur de la réaction de Wassermann (*British Journal of Dermatology*, mai 1910, p. 250).

Massol et Mézie. — Fixation des deux composants de l'alexine de sérum de cobaye, chaînon moyen et chaînon terminal,

dans la déviation du complément, par le complexe antigène-anticorps tuberculeux (*C. R. Soc. Biol.*, 27 avril 1912, p. 658).

Maurice (P.). — *Le séro-diagnostic de la Syphilis.* Thèse Bordeaux, 1909.

Mayer (André) et Schæffer (Georges). — Recherches sur les hémolysines (*Journal de Physiologie et de Pathologie générales*, t. XIII, 15 juillet 1911, pp. 527-553).

Mayer (A.) et Schæffer (G.). — Composition chimique du sang et hémolyse (*C. R. Acad. des Sciences*, t. CLV, 14 oct. 1912(p. 728).

Meyer (Kurt). — Des rapports entre les hémolysines et les lipoïdes (*Zeitschr. f. Immunitätsf.*, I, origin., t. III, 15 juillet 1909, pp. 114-118).

Meyer (Kurt). — Recherches sur les propriétés antigéniques des lipoïdes (*Zeitschr. f. Immunitätsf.*, I, origin., t. IX, pp. 530-540).

Meyer (Kurt). — Précipitines des lipoïdes. Propriétés antigènes des lipoïdes (*Zeitschr. f. Immunitäts f.*, I, origin. t. XIX, pp. 313-325).

Milian. — Valeur sémiologique de la réaction de Wassermann (In *C. R. VII^e Congrès international de Dermatologie et de Syphiligraphie, Rome*, 8-13 avril 1912).

Müller (R.). — Réaction de Wassermann. La question de l'antigène (*Wiener Klin. Wochenschr.*, 13 juin 1912, n° 24, p. 911).

Müller (R.) et Hough (W. H.). — Dosage de la valeur, en globulines, des sérums syphilitiques (*Wiener Klin. Woch.*, t. XXXIV, 2 févr. 1911, p. 167).

Munk (F.). — Les antigènes dans la réaction de Wassermann. — Contribution à la biologie des lipoïdes (*Deutsche Mediz. Wochenschr.* 9 mai 1912, n° 13, p. 810).

Mutermilch (Stefan). — Sur la dissociation de l'alexine dans les vieux sérums inactivés (*C. R. Soc. Biol.*, 9 déc. 1911, p. 605).

Neisser (A.). — Valeur pratique du séro-diagnostic de Wassermann dans la syphilis (*Munch Medizin. Wochensch.*, 25 mai 1909, p. 1076).

Nicolas (J.) et Charlet (L.). — Variations de la réaction de

Wassermann faites en séries chez les syphilitiques traités (*Ann. de Dermatologie*, 1912, 5e série, t. III, p. 605-630).

Nicolas (J.) et Gaté (J.). — La réaction de Wassermann positive a-t-elle une valeur absolue ? (*Ann. de Derm.*, 1914-1915, 5e série, t. V, pp. 193-202).

Nicolas (J.) et Gaté (J.). — La réaction de Wassermann du sang. Sa valeur théorique. Sa valeur pratique. Ses méfaits (*Ann. de Derm.*, 1920, 6e série, t. I, n° 3, pp. 121-144).

Nicolle (M.). — *Les antigènes et les anticorps*. Paris, Masson, 1920.

Nielsen-Geyer. — Une cause d'erreur dans le séro-diagnostic de la syphilis (*C. R. Soc. Biol.*, 30 mars 1912, p. 546).

Noguchi. — Méthode nouvelle et simple pour le séro-diagnostic de la syphilis (*C. R. Soc. Biol.*, 20 mars 1909, p. 456).

Noguchi et Bronfenbrenner. — Variations dans le pouvoir complémentaire et fixateur du sérum de porc de Guinée (*Journ. of experim. Méd.*, t. XIII, n° 1, pp. 69-78).

Obregia, Urechia et Carniol. — La réaction de Wassermann avec l'antigène extrait du cerveau de paralytiques généraux (*C. R. Soc. Biol.*, 6 juillet 1916, p. 890).

Paris (A.) et Sabareanu (G.). — La séro-précipitation, chez les syphilitiques, par le glycocholate de soude (*C. R. Soc. Biol.*, 19 févr. 1910, p. 290).

Parvu (M.). — Considérations sur la réaction de fixation et le kyste hydatique suppuré (*C. R. Soc. Biol.*, 16 mars 1912, p. 463).

Pöhlmann (A.). — Nouvelle réaction séro-chimique de la syphilis de Bruck (*Deutsch. Médiz. Wochensch.*, 22 mars 1917, p. 365).

Quarelli (G.). — De la réaction de précipitation avec le glycochocolate de soude dans le séro-diagnostic de la syphilis (*Biochimica e Terapia sperimentale*, 1910, fasc. XI).

Rauque, Senez et Daufresne. — De l'utilisation systématique des antigènes multiples dans la réaction de Bordet-Wassermann (Réun. Biol. de Marseille, 18 nov. 1919, in *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXXII, p. 1294).

Ravaut. — Les erreurs d'interprétation de la réaction de Was-

sermann (*Ann. de Derm.*, 1914-1915, 5e série, t. V, p. 285-300).

Ravaut. — Que peut-on demander à la réaction de Wassermann ? (*Journal Médical Français*, déc. 1918).

Reiter (Hans). — Influence du salvarsan sur l'intensité de formation des anticorps (*Zeitschr. f. Immunitätsf.*, I, origin., t. XV, p. 116-144).

Rodet (A.). — Sur le mécanisme de la réaction de fixation de Bordet-Gengou et le mode d'action des sensibilisatrices (*C. R. Soc. Biol.*, 14 nov. 1918, p. 433).

Roger et Sabareanu. — De la déviation du complément par les sérosités des syphilitiques (*Bull. Soc. Med. des Hôpitaux de Paris*, 27 janv. 1910, n° 2, p. 31).

Ronchèse (A.-D.). — Sur le mécanisme de la réaction de Bordet-Wassermann. Action perturbatrice des sérums étrangers. Conditions nécessaires pour une réaction spécifique (*C. R. Soc. Biol.*, 27 juillet 1918, p. 794).

Ronchèse. — Quelques caractères différenciant la réaction de Bordet-Wassermann des réactions de fixation proprement dites (*C. R. Soc. Biol.*, 12 oct. 1918, p. 794).

Ronchèse. — Méthode d'appréciation numérique de l'intensité de la réaction de Bordet-Wassermann (*C. R. Soc. Biol.*, 26 oct. 1918, p. 922).

Ronchèse. — *La réaction de Bordet-Wassermann pour le séro-diagnostic de la syphilis.* Paris, Masson, 1919.

Ronchèse. — Sur l'appréciation numérique de l'intensité de la réaction de Bordet-Wassermann (*C. R. Soc. Biol.*, 17 janv. 1920, p. 8).

Rubinstein (Marc). — Emploi des sérums non chauffés pour le séro-diagnostic de la syphilis (*C. R. Soc. Biol.*, 20 janv. 1917, p. 71).

Rubinstein et Mazot (Mlle). — Séro-diagnostic de la syphilis. Méthode séro-chimique de Bruck (*C. R. Soc. Biol.*, 2 juin 1917, p. 540).

Rubinstein et Radossalievitch. — Séro-diagnostic de la syphilis. Méthodes de précipitation. Nature de la réaction de Wassermann (*C. R. Soc. Biol.*, 7 déc. 1918, p. 1145).

Rubinstein. — Séro-diagnostic de la syphilis. Méthode de satu-

ration du pouvoir hémolytique des sérums (*C. R. Soc. Biol.*, 20 mai 1919, p. 526).

Rubinstein. — *Traité pratique de sérologie et de séro-diagnostic* Paris, Maloine, 1921.

Rusnyak. — Au sujet des différences individuelles dans l'hémolyse des globules rouges (*Biochem. Zeitsch.*, t. XXXVI, 23 octobre 1911, pp. 394-397).

Sachs (H.) et Altmann (K.). — La « Déviation du complément ». In *Handbuch fur pathogenen Mikroorganismen*, etc., 1907, pp. 554-685. Gustav Verlag, Iéna.

Sachs (H.) et Altmann (K.). — De l'influence de la réaction sur l'apparition de la fixation du complément dans la syphilis (*Klinisch. Wochenschr.*, Berlin, 6 avril 1908, p. 699).

Sachs (H.) et Georgi (W.). — Séro-diagnostic de la syphilis au moyen de la floculation par les extraits cholestérinés (*Medizinische Klinik*, 18 août 1918, pp. 805-809).

Sagastume. — Contribution à l'étude des antigènes artificiels dans la réaction de Wassermann (*C. R. Soc. Biol.*, 29 nov. 1913, p. 459).

Schürmann. — Du diagnostic de la syphilis au moyen d'une réaction colorante (*Deutsche mediz. Wochenschr.*, 8 avril 1909, p. 616).

Sézary et Borrel. — De l'emploi d'un antigène surrénal dans la réaction de Wassermann (*C. R. Soc. Biol.*, 28 fév. 1914, p. 334).

Shiga (K.). — La réaction de Wassermann et ses modifications par le traitement au salvarsan (*Klin. Wochenschr.*, Berlin, 7 oct. 1912).

Slatineano et Danielopol. — Sur la présence d'anticorps spécifiques dans le sérum des malades atteints de lèpre (*C. R. Soc. Biol.*, 17 oct. 1908, p. 309).

Slatineano et Danielopol. — Fixation de l'alexine essayée avec le sérum et le liquide céphalo-rachidien des lépreux, en présence de la lécithine comme antigène (*C. R. Soc. Biol.*, 28 janv. 1909, p. 332).

Sonntag (Erich). — De la spécificité de la réaction de Wassermann dans les cas de tumeurs, et pendant la narcose (*Deutsche mediz. Wochenschr.*, 21 déc. 1916, p. 1577).

Sormani (B.-P.). — Evaluations quantitatives des substances déviatrices du complément au moyen de la réaction de Wassermann, Neisser et Bruck (*Archiv f. Dermatologie und Syphilis*, t. XCVIII, 1909, p. 73, et *Nederl. Tijdschr. von Geneesk.*, f. 2, 1909).

Sotiriades. — L'azotémie et le séro-diagnostic de Bordet-Wassermann (Réun. biol. d'Athènes, 2 janvier 1918, in *C. R. Soc. Biol.*, 1918).

Spillmann (L.) et Lasseur (Ph.). — Le séro-diagnostic de la Syphilis. Son degré de précision ; causes d'erreurs indépendantes de la méthode (fautes de technique, vices de raisonnement) ; ses résultats en clinique (*Ann. de Derm.*, 1920, 6e série, t. I, n° 11, pp. 507-525, et *Ann. de Derm.*, 1920, 6e série, t. I, n° 12, pp. 586-611).

Stern (Marguerite). — Théorie et pratique de la réaction de Wassermann (*Zeitsch. f. Immunitätsf.*, t. XXII, f. 2, 1914, p. 117).

Strickler (A.), Munson (G.) et Sidlick (O.). — Apparition d'une réaction de Wassermann positive après l'injection d'arsénobenzol chez des sujets non syphilitiques (*The Journal of the American Medical Association* (Chicago), t. LXXV, n° 21, 27 nov. 1920).

Thomsen (Oluf). — Technique de la réaction de Wassermann au point de vue quantitatif (*Zeitschr. f. Immunitäts f.*, I, origin., t. VII, 21 sept. 1910, pp. 389-407).

Thomsen et Boas. — Influence de la température sur la fixation du complément dans la réaction de Wassermann (*Zeitschr. f. Immunitäts f.*, I, origin., t. XVIII, pp. 516-526).

Tissot (J.). — Inactivation des sérums par la chaleur, etc. (*C. R. Ac. des Sciences*, t. CLVIII, 25 mai 1914, p. 1525, et 8 juin 1914, p. 1707, et 22 juin 1914, p. 1923).

Tribondeau (L.). — Emploi d'extraits végétaux dans la réaction de Wassermann (*C. R. Acad. Sciences*, t. CLVI, 27 janvier 1913, p. 340).

Tribondeau. Sur la préparation des extraits lipoïdes épurés selon Noguchi pour la réaction de Wassermann (*C. R. Soc. Biol.*, 16 juin 1917, p. 579).

Tribondeau. — Une variante du procédé de Hecht pour la

réaction de Wassermann (*C. R. Soc. Biol.*, 16 juin 1917, p. 581).

Tribondeau. — Recherches sur les lipoïdes Noguchi extraits des divers organes (*C. R. Soc. Biol.*, 23 juin 1917, p. 700).

Vernes (A.). — *Les Signes humoraux de la Syphilis. — Introduction à l'étude des conditions expérimentales du traitement de la Syphilis.* Paris, J.-B. Baillère, 1913.

Vernes. — De la mesure colorimétrique de l'infection syphilitique. Indices syphilimétriques. Détermination colorimétrique des écarts de stabilité (*C. R. Acad. Scienc.*, t. CLXVII, 2 sept. 1918, p. 383, et 30 sept. 1918, p. 500).

Vernes. — Le graphique du syphilitique (*C. R. Acad. Sciences*, t. CLVII, 27 janv. 1919, p. 247).

Vernes. — Qu'est la séro-réaction de la syphilis ? (*Presse Médicale*, 19 juin 1919, n° 34, p. 383).

Vernes. — *Atlas de syphilimétrie. — Les conditions expérimentales de l'extinction de la syphilis.* Paris, A. Pradier, 1920.

Verroti (G.). — La réaction de Wassermann appliquée à la syphilis pendant une période de trois ans à la clinique dermo-syphiligraphique de Naples (*Giornale Intern. delle Scienze mediche*, anno XXXIII, 1911, p. 22).

Vital-Brazil (L.). — *La globuline et la sérine dans les sérums antitoxiques.* X[e] Congrès de Médecine et de Chirurgie, *in* « Rivista medicale de Sao-Paulo », 30 sept. 1907.

Walcker (I. C.) et Hower (F.), Swift. — Addition de cholestérine aux extraits alcooliques de tissus employés comme antigènes dans la réaction de Wassermann (*Journ. of expériment. Medecine*, t. XVIII,, f. 1, pp. 75-95).

Wassermann (A. von). — Sur le séro-diagnostic de la syphilis (*Wiener Klinische Wochenschr.*, 19 mars 1908, n° 12, p. 388).

Wassermann, Neisser et Bruck. — Une séro-réaction de la syphilis (*Deutsche Mediz. Wochenschr.*, 10 mai 1906, p. 745).

Wassermann. — Nouvelles recherches expérimentales sur la syphilis (*Klinische Wochenschr.*, Berlin, t. LVIII, n° 9, 28 février 1921).

Watson, Sellards et Richards, Minot. — L'action antagoniste

des sérums négatifs dans la réaction de Wassermann (*Journal of med. research*, t. XXXIV, mai 1916, p. 131).

Weill et Spat. — Sur le mécanisme de la fixation du complément dans les sérums précipitants par les albumines (*Bioch. Zeitschr.*, t. XXXIII, 1911, pp. 63-72).

Weinberg et Parvu. — Réaction de Bordet-Gengou dans les helminthiases (*C. R. Soc. Biol.*, 17 oct. 1908, p. 568).

Weinberg. — Recherche sur les hémolysines et antihémolysines du sérum humain (*C. R. Soc. Biol.*, 18 nov. 1911, p. 453).

Weinberg. — Pratique et interprétation de la réaction de fixation. Technique rationnelle (*C. R. Soc. Biol.*, 24 févr. 1921, p. 334).

Wolbarst. — Les résultats contradictoires de la réaction de Wassermann (*New-York med. Journal*, 22 févr. 1913, p. 378).

Zeissler (J.). — Evaluation quantitative des substances déviatrices du complément dans la réaction de Wassermann (*Klinische Wochenschr.*, Berlin, 1908, n° 44, p. 1969).

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
Préface	5
Chapitre I. — Avant-Propos	9
Chapitre II. — Notions anticorps et antigènes	13
Chapitre III. — Le séro-diagnostic de la syphilis est un exemple de fixation de l'alexine.	29
Chapitre IV. — Etude critique du mécanisme du séro-diagnostic de la syphilis :	
I. Conceptions des réactions anticorps en général.	33
II. Conceptions diverses du séro-diagnostic de la syphilis	36
III. Divergences présumées entre la réaction de Bordet-Gengou et le séro-diagnostic de la syphilis	42
IV. Théories physiques	46
Chapitre V. — Etude critique des techniques utilisées dans le séro-diagnostic de la syphilis :	
Techniques basées sur la fixation de l'alexine	49
Technique de Vernes	58
Chapitre VI. — Réactions de précipitation	65
Chapitre VII. — Pouvoir fixateur de l'antigène	69
Chapitre VIII. — La méthode quantitative. Sa valeur. Sa nécessité	77
Observations	83
Etude critique de nos observations	117
Influence du traitement arsenical, en cas de syphilis et en l'absence de syphilis, sur la séro-réaction	131
Conclusions	135
Bibliographie	139

Imp. A. COLIN, 11, Rue des Quatre-Eglises, NANCY